

UNIVERSIDAD CENTRAL (MADRID)
FACULTAD DE CIENCIAS



TESIS DOCTORAL

La síntesis del 2 - sulfanilamido - 4 - metiltiazol en escala industrial : tesis de doctorado en química industrial presentada en la Facultad de Ciencias de la Ciudad Universitaria de Madrid

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

José Monche Escubós

Madrid, 2015

DE 615,28
MON

SINTESIS INDUSTRIAL DE «SULFAMIDAS»
MONOGRAFIA SOBRE EL «SULFAMETILTIAZOL»

La síntesis del 2-sulfanilamido - 4 - metiltiazol en escala industrial

Tesis de Doctorado en Química Industrial

Presentada en la Facultad de Ciencias de la Ciudad
Universitaria de Madrid

por

JOSÉ MONCHE ESCUBÓS

Doctor en Ciencias Químicas



Curso de 1946 a 1947

PROLOGO (*)

Cuantos entregamos a la Ciencia la energía que Dios nos da para este mundo, tenemos en estima suprema la actividad dedicada a la investigación, y para que nuestra labor en campo tan hermoso y tan rico en los mejores goces del espíritu sea fructífera, nos vemos obligados a limitar nuestros esfuerzos en una rama de la Ciencia y aún en unos pocos problemas de la misma.

A. RIUS Y MIRÓ

Iniciamos pues nuestro propio prólogo copiando unas líneas de los primeros párrafos del Discurso de ingreso en la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, del EXCMO. SR. DR. D. ANTONIO RIUS Y MIRÓ, a quien debemos el alto honor de habernos apadrinado el trabajo objeto del presente prólogo, como tesis de nuestro reciente Doctorado en Química Industrial.

Ciertamente, toda labor investigadora efectiva supone siempre la existencia, como premisa indispensable, de una vocación muy arraigado, porque la suma de esfuerzos y de renunciamentos que exige la posesión del conjunto de conocimientos básicos, esenciales para el cultivo eficaz de cualquier disciplina científica, en especial las de orden experimental, resultaría de otro modo insuperable; pero esa misma premisa, esa alteza de miras que representa lo expuesto, es también precisa para convertir en realidad sólida y eficaz las grandes concepciones industriales, derivadas de la evolución del pensamiento científico, como consecuencia del sentido

(*) Las notas y citas bibliográficas de este prólogo, que se incluyen al pie de cada página, son independientes de las del resto de la obra.

práctico adquirido y desarrollado mediante el cultivo de las ciencias experimentales, o sea tras largos años de actividad investigadora en los laboratorios y al servicio de la industria.

Desde que a principios de siglo GOMBERG (1) planteó el problema de la estabilidad de los radicales libres, cuya consecuencia inmediata es la posibilidad de existencia de radicales libres asimétricos, ópticamente activos, de interés teórico extraordinario, J. SCHMIDLIN y A. GARCÍA BANÚS, continuando las investigaciones en tal sentido, realizaron en 1912 la síntesis de un triaricarbinol asimétrico (2), con el fin de observar si se podía aislar el radical libre correspondiente y en caso afirmativo estudiar su comportamiento. Los ensayos efectuados entonces por ambos investigadores para combinar el carbinol asimétrico, mediante el cloruro de triarilmetilo respectivo, con sustancias ópticamente activas — primer paso obligado para la resolución del problema —, no tuvieron éxito (A. GARCÍA BANÚS y J. MONCHE (3)).

Diez y nueve años después, durante la segunda mitad del año 1931 y con motivo de los trabajos objeto de nuestra tesis del Doctorado en Ciencias Químicas, se nos planteó por A. GARCÍA BANÚS el mismo problema en los laboratorios de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Barcelona, logrando combinar del modo indicado un triarilcarbinol asimétrico con una sustancia ópticamente activa y desdoblar el compuesto resultante en sus dos antípodas ópticos (4); pero sin conseguir en cambio mayores progresos en el camino emprendido, debido a iacemización de la sustancia, a pesar de trabajar en las condiciones más suaves posibles y sin que tampoco E. S. WALLIS, quien obtuvo casi al propio tiempo en Estados Unidos otro derivado ópticamente activo de este tipo (5), fuera más afortunado al ocuparse del mismo problema, aunque con fines y métodos diferentes; ni aun posteriormente en colaboración con F. H. ADAMS (6), por resultados poco satisfactorios (A. W. INGERSOLL (7)). De todos modos nadie más había logrado hasta entonces efectuar lo expuesto.

(1) Ber., 33, 3150 (1900); 37, 2036 (1904).

(2) Ber., 45, 3183 (1912).

(3) An. Soc. Esp. Fís. Quím., 33, 655 (1935).

(4) An. Soc. Esp. Fís. Quím., 33, 667-668 y 678-679 (1935); «Estudios sobre algunos carbinos y derivados», Tesis Doctoral - Facultad de Ciencias - Trabajos del Laboratorio de Química Orgánica, número 7; imprenta «La Neotipia», Barcelona, 1935.

(5) J. Amer. Chem. Soc., 53, 2253 (1931).

(6) J. Amer. Chem. Soc., 55, 3838 (1933).

(7) Organic Reactions, 2, 413, nota (Wiley and Sons, New York, 1944).

Si bien la ejecución de un cometido de tal envergadura representaba en conjunto el desarrollo de una asidua labor investigadora, larga y voluminosa — poco práctica a primera vista, dada la tendencia general y humana a conceder mayor preferencia al número de trabajos publicados, que a la índole de los mismos —, la realidad es que difícilmente otros temas nos habrían ofrecido la oportunidad de iniciarnos de modo más amplio y completo en la Química Orgánica, dado el número y variedad de técnicas preparatorias empleadas y de problemas de orden teórico y experimental que hubimos de solventar; técnicas preparatorias y problemas con frecuencia ampliables a proporciones industriales, sobre todo en lo referente a la síntesis de las materias necesarias como punto de partida inicial de nuestras investigaciones, ya que en general se requerían al efecto los mismos procesos químicos fundamentales utilizados en Química Orgánica Industrial.

Pero así como en la investigación química pura se dispone de un amplio margen de posibilidades de ejecución práctica experimental de los procesos químicos; en la investigación química industrial, tales posibilidades se hallan supeditadas principalmente a factores de orden económico, así como de orden constructivo de las futuras instalaciones, cuya previsión obliga a orientar ya desde un principio los trabajos de investigación correspondientes, con el sentido práctico fundamental que imponga y que vaya imponiendo durante el desarrollo de los mismos, el pleno conocimiento de la realidad indicada, a la que habrán de amoldarse, en una palabra, las soluciones de los distintos problemas que surjan como consecuencia del trabajo experimental.

Todo ello implica, naturalmente, un hecho evidente en nuestra opinión, a saber: en Química Industrial, la actividad rectora del investigador y la del proyectista — esta última por lo menos en líneas generales, ya que de las cuestiones de detalle de índole corriente se encargan las propias empresas instaladoras —, deben concurrir en la misma persona; toda vez que entre ambos tipos de actividad ha de existir una relación íntima de dependencia mutua de concepción original, para la debida efectividad práctica y rendimiento económico adecuado de los procesos químicos. Pero este criterio se halla tan generalizado en la técnica científica y artística, que por lo axiomático juzgamos inútil prestarle mayor atención.

De acuerdo con cuanto antecede, la eficacia de toda actividad

rectora de trabajos de investigación química industrial requerirá, pues, un conocimiento previo de posibilidades de realización práctica industrial de los procesos químicos, o en otras palabras, del conjunto de factores a considerar en cada caso concreto, tanto los de orden puramente científico, como los propios del proyectista de instalaciones e industrias químicas, base de las disciplinas que constituyen el plan de estudios del nuevo Doctorado en Química Industrial.

Pero, por desgracia, debido a un criterio erróneo bastante extendido durante excesivo tiempo en ciertos medios fabriles y financieros, no se prestaba la atención conveniente a estas cuestiones e incluso a cuantos dedicaban sus mejores afanes a la investigación científica se les llegó a tachar de teóricos, sin tener en cuenta que al fin y al cabo las teorías científicas, examinadas bajo un punto de vista eminentemente práctico y económico equivalen, en una palabra, a la experiencia acumulada de los demás, junto con la de las generaciones pasadas; experiencia básica imprescindible para la efectividad de cualquier trabajo experimental, sin la cual se desciende al más arcaico de los empirismos, con imposibilidad absoluta de todo progreso industrial.

En el trabajo que tenemos el honor de presentar al lector, nos ocupamos de LA SÍNTESIS DEL 2-SULFANILAMIDO-4-METILTIAZOL EN ESCALA INDUSTRIAL, como una confirmación de todo lo expuesto hasta aquí en el presente prólogo y teniendo en cuenta, además, la actualidad y originalidad del tema, dada la importancia mundial de la terapéutica sulfamídica y dado también el hecho de no haber sido resuelta la síntesis de esta sulfamida tiazólica, ni en Estados Unidos, donde su empleo para uso clínico quedó prohibido, ni en el resto del mundo, donde su utilización en tal sentido ha sido causa de accidentes graves, con notorio descrédito del producto, conforme se deducirá de los hechos mencionados en la Introducción de estas páginas.

Por las razones que hacemos constar en dicha Introducción, desarrollamos el tema indicado dividiéndolo en cuatro capítulos, en los que no sólo atendemos al debido fundamento de las técnicas operatorias descritas, sino incluso al de los fines con que las empleamos; todo lo cual nos ha conducido a asignar a las sulfamidas tiazólicas del tipo estudiado, una estructura química diferente de la establecida hasta el presente, demostrándolo experimentalmen-

te, incluso con aportaciones originales. La realización de tal cometido constituye, pues, el origen y la base esencialmente fundamental del procedimiento y de la instalación que proponemos, en la que hemos atendido ante todo a su sencillez dentro de las máximas posibilidades de pulcritud de ejecución de los procesos químicos correspondientes, puesto que se trata, como es sabido, de uno de los factores más importantes de reducción del precio de coste de la producción.

Pero según exponemos en la Primera Parte del Capítulo Cuarto. la viabilidad económica efectiva de esta clase de producción frente a la competencia extranjera, especialmente con miras a la exportación, depende ante todo del conveniente aprovechamiento y transformación de las fuentes naturales de primeras materias y de energía hidroeléctrica, que constituye, conforme es sabido, uno de los pilares esenciales de la gran industria química y como tal el medio más poderoso de revalorización de la riqueza hidroeléctrica, de modo a hacer incluso posible, en nuestro concepto, el mantenimiento de un moderado nivel de precios del kilovatio-hora destinado al público, por parte de las empresas suministradoras de energía eléctrica que cuenten con organización técnica y económica adecuada al efecto.

Al decidimos a publicar el presente trabajo, aprovechamos la ocasión que nos ofrecen el tema elegido y el hecho de tratarse de una de las nueve primeras tesis aprobadas del nuevo Doctorado en Química Industrial—y la primera procedente de la región catalana—, para someter a la consideración del lector las distintas fases que debe comprender en nuestro concepto toda labor investigadora encaminada al establecimiento de procedimientos de síntesis de productos orgánicos en escala industrial, desde los trabajos iniciales de pura orientación bibliográfica, hasta los de deducción y planteamiento de las normas constructivas fundamentales de la instalación correspondiente.

Reproducimos, pues, íntegramente en las páginas que seguirán nuestra nueva tesis doctoral tal como fué juzgada por el Tribunal correspondiente, concretándonos en ella, de modo exclusivo, al desarrollo del tema objeto de la misma, conforme exponemos más adelante, en la parte destinada a Introducción.

Las alusiones que figuran en el texto a los trabajos de investigación que tenemos el honor de venir efectuando regularmente des-

de hace tiempo con el profesor Dr. D. JUAN JIMÉNEZ VARGAS, Jefe de la Sección de Fisiología Humana de Barcelona del Instituto Español de Fisiología y Bioquímica del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, son consecuencia de la evolución moderna de la Química Orgánica, cada vez más acentuada, hacia el estudio de los numerosos problemas que plantea la Fisiología y que en conjunto constituyen la Química Orgánica Fisiológica, uno de los capítulos más sugestivos e interesantes de la Bioquímica. La experiencia biológica adquirida como resultado de nuestra colaboración con el distinguido profesor, nos ha servido de valiosa ayuda en algunos aspectos fundamentales del tema objeto del presente prólogo.

Todo el plan general de desarrollo de nuestro trabajo como Tesis del Doctorado en Química Industrial, se halla inspirado en la obra del profesor RIUS Y MIRÓ, cuya fecunda labor docente e investigadora, de profundo valor patriótico, veníamos siguiendo desde hace años, con la mayor atención y afecto.

J. MONCHE Y ESCUBÓS

Barcelona, junio de 1947.

La síntesis del 2-sulfanilamido-4-metiltiazol en escala industrial

FE DE ERRATAS

- Página 5 . . . segundo párrafo, tercera línea, dice: arraigado; debe decir: arraigada.
- Página 6 . . . tercer párrafo, novena línea, dice: iacemización; debe decir: racemización.
- Página 13. . . Índice, en la antepenúltima línea de la página, dice: 4-metiltiazilamina; debe decir: 4-metil-2-tiazilamina.
- Página 18. . . Nota al pie, donde dice: «Datos Complementarios», página 00; debe decir: «Datos Complementarios», pág. 89.
- Página 18. . . tercer párrafo, tercera línea, dice: dividiéndolo precisamente las mismas partes; debe decir: dividiéndolo precisamente en las mismas partes.
- Página 22. . . penúltimo párrafo, novena línea, dice: disulfuro de di-p-nitrofenilo; debe decir: disulfuro de di-o-nitrofenilo.
- Página 24. . . última línea de la página, dice: venientes bastante serios, a pesar de la ventaja indiscutible, con rela-; debe decir: lo de ejemplo muy demostrativo, por cierto, dada su analogía innega-.
- Página 25. . . tercer párrafo, líneas sexta y undécima, dice: sulfuro de di-p-nitrofenilo; debe decir: sulfuro de p,p'-dinitrodifenilo.
- Página 65. . . tercer párrafo, primera línea, dice: La obtuvimos por mediación del; debe decir: La obtuvimos por metilación del.
- Página 99. . . segundo párrafo, primera línea, dice: 2-tiazilamido-sulfonil-1'-benceno-4-azo-5''-; debe decir: 2-tiazilamido-sulfonil-1'-benceno-4'-azo-5''-.
- Páginas 156-157 lámina de la Fig. 5, incluida entre ambas páginas, referente al "Alzado general de situación de aparatos y elementos principales de la instalación"; al margen del grabado, en la numeración correlativa de operaciones a efectuar en los aparatos correspondientes, donde dice: 8. Lavado, hidrósis y decoloración; debe decir: 8. Lavado, hidrólisis y decoloración.

DISTRIBUIDOR DE LA OBRA:
LIBRERÍA BOSCH
BARCELONA

CIUDAD UNIVERSITARIA DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS
Curso de 1946 a 1947

LA SINTESIS DEL
2-SULFANILAMIDO-4-METILTIAZOL
EN ESCALA INDUSTRIAL

Memoria presentada para aspirar al título de
DOCTOR EN QUÍMICA INDUSTRIAL

por

JOSÉ MONCHE ESCUBÓS

Doctor en Ciencias Químicas

Leída esta Memoria el día 8 de mayo de 1947 en la Facultad de Ciencias de la Ciudad Universitaria de Madrid, ante el siguiente TRIBUNAL:

PRESIDENTE

Excmo. Sr. Dr. D. José M.^a Fernández-Ladreda y Menéndez-Valdés.

VOCALES

Excmo. Sr. Dr. D. Antonio Rius y Miró.

Ilmo. Sr. Dr. D. Emilio Jimeno Gil.

Excmo. Sr. Dr. D. Manuel Lora Tamayo.

SECRETARIO

Ilre. Sr. Dr. D. José García Santesmases.

fué calificada por unanimidad de SOBRESALIENTE.

ÍNDICE

	<u>Págs.</u>
INTRODUCCION	17
CAPITULO PRIMERO	
RESUMEN TEÓRICO EXPERIMENTAL	
CONSIDERACIONES PREVIAS	21
PRIMERA PARTE	
Síntesis del 2-amino-4-metiltiazol	28
SEGUNDA PARTE	
Síntesis del 2-acetilsulfanilamido-4-metiltiazol	55
TERCERA PARTE	
Obtención del 2-sulfanilamido-4-metiltiazol	79
CUARTE PARTE	
Interpretación teórica de los hechos observados	91
CAPITULO SEGUNDO	
TÉCNICAS PREVIAS DE LABORATORIO PARA LA SÍNTESIS	
INDUSTRIAL DEL PRODUCTO	
PRIMERA PARTE	
Obtención del clorhidrato de la 4-metil-tiazilamina	110
SEGUNDA PARTE	
Técnica preparatoria del 2-sulfanilamido-4-metiltiazol	114

Págs.

CAPITULO TERCERO

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS INDUSTRIAL DEL PRODUCTO

PRIMERA PARTE

Técnicas operatorias 127

SEGUNDA PARTE

Datos técnicos de interés 143

CAPITULO CUARTO

PROYECTO DE LA INDUSTRIA

PRIMERA PARTE

Consideraciones económicas 149

SEGUNDA PARTE

Descripción de la instalación 155

CONCLUSIONES 161

BIBLIOGRAFIA 164

≡ *La síntesis del 2-sulfanilamido 4-metil-
tiazol en escala industrial* ≡

En la investigación química pura, las técnicas operatorias que conducen a la obtención de especies químicas, tienen como finalidad esencial el conocimiento de las mismas para relacionar propiedades.

En la investigación química industrial, partiendo del conocimiento de las especies químicas y de sus propiedades y relaciones con otras, se persigue el establecimiento de técnicas preparatorias adecuadas, bajo un aspecto exclusivamente práctico y económico.

Barcelona, septiembre 1946



INTRODUCCIÓN

Desde el descubrimiento de las propiedades terapéuticas de la sulfanilamida y de sus derivados, se ha venido concediendo atención especial al estudio de las relaciones existentes entre la estructura molecular de los mismos y su actividad bacteriostática (1), habiéndose llegado a conclusiones muy interesantes en tal sentido, fundadas todas ellas en la elevada polaridad de las moléculas de dichas combinaciones.

Esta orientación, emprendida según trabajos todavía recientes, especialmente por E. H. NORTHEY (2); R. KUHN y colaboradores (3); F. R. BRADBURY y D. O. JORDAN (4); P. H. BELL y R. O. ROBLIN, Jr. (5); S. LAJOS (6), y W. D. KUMLER y T. C. DANIELS (7), constituye sin duda el origen de temas de investigación de los más sugestivos y de mayor actualidad general, dado su amplio campo de aplicaciones, con miras, no sólo al esclarecimiento del mecanismo tan complicado de la acción de estas sustancias, sino incluso de otras distintas, entre las que destacan, por su significación fisiológica trascendental, los biocatalizadores (8) y microfactores del metabolismo. Precisamente, la actividad fisiológica poderosísima de algunos de estos últimos parece depender, por el contrario (J. JIMÉNEZ VARGAS y J. MONCHE (9)), de la escasa polaridad de las moléculas correspondientes.

Pero a medida que aumenta la polaridad de las combinaciones orgánicas disminuye, como es sabido, la estabilidad de su respectiva estructura molecular (J. MONCHE (10)); para juzgar lo cual, no basta atender tan sólo a simples consideraciones de asimetría electrónica molecular, sino que también es preciso tener en cuenta las posibilidades de tendencia a la compensación del efecto polar de dicha asimetría, por el efecto estabilizador energético de la reso-

nancia propia de la molécula (11), en cada caso concreto; que se traduce, naturalmente, en una disminución del valor real del momento eléctrico dipolar. Estos factores son de influencia decisiva, conforme se comprenderá, en la elección de técnicas operatorias para el establecimiento de la unión sulfanilamídica que conduce a la síntesis de los derivados del tipo expuesto, sobre todo en las condiciones de viabilidad práctica y económica imprescindibles con el fin de efectuarla en escala industrial. Bajo tales aspectos, el 2-sulfanilamido-4-metiltiazol constituye uno de los derivados sulfanilamídicos que ofrece, en nuestro concepto, un ejemplo más demostrativo y sobre el que se observa, por lo tanto, mayor número de datos contradictorios en la literatura especial y patentes.

Ha sido muy estudiada en estos últimos tiempos la toxicidad de los derivados sulfanilamídicos (J. JIMÉNEZ VARGAS y J. MONCHE (12)), y en especial los de dicho tipo, habiendo merecido al efecto atención notable, precisamente el 2-sulfanilamido-4-metiltiazol, con criterios diferentes (13), que obedecen en gran parte, según nuestra opinión, a las dificultades de la síntesis y purificación del producto, introducido en la terapéutica, entre otras, con las denominaciones de «Ultraseptyl», «Streptosil-thiazol» y «Novoseptal»; pero poco generalizado su empleo, incluso en los países que por contar con abundancia de las primeras materias necesarias, podrían producirlo a más bajo precio, cuando menos para sus aplicaciones como medicación tópica, en perfecta competencia con otros derivados sulfanilamídicos similares (*).

Así pues, y por las razones indicadas, elegimos como tema del presente trabajo el de la síntesis del 2-sulfanilamido-4-metiltiazol en escala industrial, para desarrollarlo dividiéndolo precisamente las mismas partes o capítulos correspondientes a las fases respectivas, que a fin de reducir al mínimo posible los riesgos de imprevistos, debe comprender, en nuestro concepto, toda labor de investigación original, encaminada al establecimiento y consiguiente explotación industrial de técnicas operatorias de síntesis de cualquier especie química nueva, poco conocida o de actualidad excesiva; o sea, cuando hay que trabajar, en una palabra, careciendo al efec-

(*) Según Robert E. Shank, Richard W. Maxwell y George S. Bozalis (13), el 2-sulfanilamido-4-metiltiazol nunca fué puesto a la venta en Estados Unidos y su empleo ulterior para uso clínico quedó prohibido. Véase «Datos Complementarios», pág. 00.

to de fuentes de información bibliográfica o de otra índole, fidedignas y adecuadas.

Y dentro de este orden de ideas, consta por lo tanto el tema expuesto de cuatro capítulos, adaptados en lo posible a la realidad indicada, que reflejarán, respectivamente, la labor de investigación previa, bibliográfica y experimental, necesaria para un estudio teórico-práctico completo y visión general de todos los aspectos a considerar como causas determinantes de la orientación adoptada; los trabajos de laboratorio referentes a dicha orientación; el conjunto de operaciones que comprende el procedimiento hallado como consecuencia de todo ello, con los rendimientos mínimos obtenidos y datos de producción y, por último, un proyecto de orientación, exclusivo a la práctica de las indicadas operaciones en escala industrial, incluyendo consideraciones económicas de interés nacional sobre la síntesis del producto y derivados sulfanilamídicos análogos, la descripción de la instalación, con el correspondiente alzado general de situación de aparatos y elementos principales de la misma; detalles constructivos esenciales, especialmente referentes al aparato de síntesis fundamental, y demás datos técnicos. Las conclusiones figuran al final, como capítulo aparte.

Dada, pues, la índole original de este trabajo, nos concretaremos exclusivamente al desarrollo del tema objeto del mismo, huyendo al hacerlo, de prestar atención excesiva a cuantos aspectos de los relacionados con dicho tema sean ya conocidos, o sobre los que exista información suficiente en la literatura.

Conforme podrá observarse, hemos optado además por aplicar a todos los derivados sulfanilamídicos del tipo expuesto dicha denominación genérica; de mayor brevedad, preferentemente a la sinónima de derivados p-aminobencenosulfonamídicos, aceptando así la primera, como norma general en las páginas que seguirán.

Debo expresar aquí mi agradecimiento profundo al Profesor Dr. don ANTONIO RIUS Y MIRÓ, Jefe de estudios del Doctorado en Química Industrial y Catedrático de la asignatura de «Química-Física de los Procesos Industriales», no sólo por la buena acogida que me dispensó desde el primer momento, al decidirme a emprender estos estudios, sino por el honor que igualmente me otorgó aceptando apadrinarme el presente trabajo, como Tesis de dicho nuevo Doctorado. En su desarrollo resumiré la labor de más de dos años de

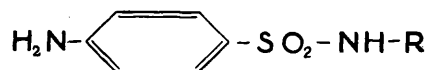
asídua investigación que dediqué al tema objeto de la misma e inicié en julio de 1940, a raíz del descubrimiento del 2-sulfanilamido-4-metiltiazol, por encargo expreso de una empresa de especialidades farmacéuticas, con fines de puro prestigio comercial que me eran totalmente ajenos; pero que determinaron se aumentara así la lista de artículos de producción nacional durante la reciente conflagración mundial, mediante esta nueva y pasajera aportación, ya desde el preciso momento de la resolución del asunto en el laboratorio.

CAPITULO PRIMERO

RESUMEN TEORICO EXPERIMENTAL

Consideraciones previas

Los derivados sulfanilamídicos del tipo del 2-sulfanilamido-4-metiltiazol tienen, como es sabido, la siguiente estructura general:



en ella R es el radical enlazado inicialmente al grupo amino primario que sirvió para establecer la unión amídica primaria (N-monosustituída), con el grupo sulfonilo del resto de la estructura sulfanilamídica y, por lo tanto, la única causa determinante de variaciones en las propiedades correspondientes de los derivados formados en cada caso concreto, según la naturaleza y carácter eléctrico de dicho radical; naturaleza y carácter que marcan la norma a seguir en la elección de técnicas operatorias de síntesis de estas combinaciones, una vez elegido el compuesto más adecuado para la introducción en la molécula sulfanilamídica del radical sulfaniloilo, por constituir éste la parte fundamentalmente característica de la misma.

Y bajo dicho aspecto, sólo podían ofrecer interés práctico y económico, en nuestro concepto, con fines de síntesis del 2-sulfanilamido-4-metiltiazol en escala industrial, el cloruro del ácido p-nitrobencenosulfónico y el cloruro del ácido acetilsulfanílico. Mediante la reducción del grupo nitro del primero, o la hidrólisis del grupo acetilo del segundo, quedaría establecida en cada caso la función amínica primaria de la molécula sulfanilamídica, como fase final del proceso de obtención del producto.

La elección del cloruro del ácido p-nitrobencenosulfónico, base de varias patentes y trabajos (14), presentaba, en nuestra opinión, inconvenientes bastante serios, a pesar de la ventaja indiscutible, con rela-

ción al segundo, de no intervenir el ácido acético en todo su proceso de obtención (producto éste todavía escaso en España (15)); inconvenientes derivados principalmente de la síntesis del citado cloruro de ácido, dada la estructura especial del radical p-nitrobencenosulfonilo.

En efecto, conocida es la influencia preponderantemente orientadora en posición *meta*, que determina la presencia de los grupos nitro o sulfónico en el núcleo bencénico, debido a sus dobles enlaces semipolares (J. MONCHE (16)), para abandonar toda posibilidad de nitración directa del ácido bencenosulfónico o de sulfonación del nitrobenceno, como métodos de síntesis del ácido p-nitrobencenosulfónico, del que sería posible pasar al cloruro, según técnica operatoria sencilla.

Pero si los dos caminos indicados carecen de viabilidad económica, existen, en cambio, otras posibilidades, que a primera vista pudieran parecer interesantes, fundadas, respectivamente, en la obtención de dicho cloruro de ácido por oxidación (17) del cloruro de p-nitrobencenosulfenilo ($p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SCl}$), o bien en la condensación directa de éste último con el 2-amino-4-metiltiazol, para oxidar entonces el producto resultante y transformarlo así en el 2-(p-nitrobencenosulfonamido)-4-metiltiazol, a fin de someterlo después al proceso de reducción ya mencionado, que constituyen los puntos básicos, esenciales, de algunas patentes (18).

Ambas variantes requieren, por lo tanto, disponer del cloruro de p-nitrobencenosulfenilo, como materia de partida común; lo que representa efectuar a su vez la síntesis de dicho producto, en cada caso, cuya síntesis se funda en los trabajos de ZINCKE (19), aludidos en las patentes.

Según ZINCKE, se parte del disulfuro de di-p-nitrofenilo, que por cloración directa disuelto en cloroformo y bajo la acción de la luz se transforma en el indicado cloruro, aunque en condiciones operatorias y con rendimientos nada alentadores para fines distintos de los de un puro interés teórico. Dicho método, aplicado a la preparación del isómero *orto*, ha sido perfeccionado y descrito detalladamente por MAX H. HUBACHER (20), con rendimientos aceptables; cuyo autor utiliza la técnica propuesta por MARSTON, T. BOGERT y A. STULL (21) para la síntesis del disulfuro de di-p-nitrofenilo, mediante la condensación del o-nitroclorobenceno con el disulfuro sódico, operando en alcohol de 95 por ciento, si bien consiguiendo rendimientos comprendidos solamente entre el 58 y el 66 por ciento. Ensayada esta técnica con el isómero *para*, nos condujo a rendimientos algo inferiores (52 al 56 por ciento).

Tan bajos rendimientos cabe atribuirlos, en nuestro concepto, a la posibilidad de alcoholisis del disulfuro sódico, señalada por THOMAS y RULE (22), como consecuencia de medidas ebulioscópicas, operando en

disolución alcohólica, y a la acción reductora ejercida simultáneamente por el disulfuro sódico sobre el grupo nitro, que será objeto de atención más adelante.

La síntesis del disulfuro de di-p-nitrofenilo, la habían efectuado ya E. FROMM y J. WITTMANN (23), con anterioridad a ZINCKE, partiendo también del p. nitroclorobenceno y del disulfuro sódico, en medio alcohólico, o sea en condiciones análogas a las descritas por MARSTON, T. BOGERT y A. STULL, para la obtención del isómero *orto*, aunque sin facilitar datos concretos sobre rendimientos del proceso correspondiente.

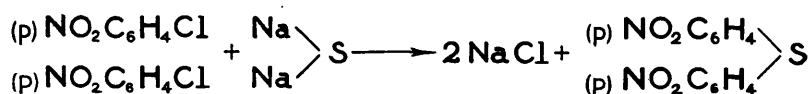
Por nuestra parte realizamos hace tiempo ensayos de una síntesis similar: la del sulfuro de p,p'-dinitrodifenilo, con idénticos fines de examen de posibilidades de obtención del producto en escala industrial, si bien trabajando en otra dirección.

Nos amoldamos al efecto, en líneas generales, a las normas operatorias del método de R. NIETZKI y H. BOTHOF (24), según el cual se parte del monosulfuro sódico, en disolución acuosa concentrada, y del p-nitroclorobenceno, en disolución alcohólica. Así, pues, la única diferencia fundamental entre la síntesis del sulfuro de p,p'-dinitrodifenilo y la del disulfuro mencionado, consiste en el empleo del monosulfuro sódico, en vez del disulfuro.

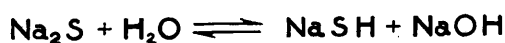
La reacción entre el p-nitroclorobenceno y el monosulfuro sódico es intensísima, lo que obliga a conducirla con el mayor cuidado. Así, pues, cabría esperar, en nuestro concepto, muy buen resultado, mediante un proceso que a primera vista marcha tan fácilmente; pero nada de eso ocurre, sin embargo, en la práctica.

Los rendimientos que obtuvimos en diferentes ensayos de síntesis de dicho sulfuro, aun operando en las condiciones más ventajosas para disminuir al máximo posible la intensidad de los procesos hidrolíticos del monosulfuro sódico, fueron siempre muy bajos (del orden del veinticinco por ciento de la cantidad teórica, como máximo, en producto puro), y además, el producto bruto de la reacción se hallaba tan impurificado por una resina viscosa, intensamente coloreada en pardo-rojizo muy oscuro, que la cristalización, aislamiento y purificación del sulfuro de p,p'-dinitrodifenilo, resultaba en extremo larga y penosa, si bien R. NIETZKI y H. BOTHOF, no dan detalle alguno sobre rendimientos, ni sobre los inconvenientes mencionados.

La reacción entre el p-nitroclorobenceno y el sulfuro sódico sería interesante como método de síntesis industrial, si ocurriera, en realidad, del modo siguiente:

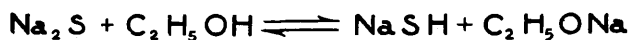


pero el sulfuro sódico experimenta, como es lógico, una hidrólisis parcial, en disolución acuosa:



a la que acompañan, naturalmente, los procesos de ionización correspondientes al sulfuro sódico y a cada uno de los productos de su hidrólisis.

El grado de hidrólisis alcanza el 86,4 por ciento para una disolución décimo normal de sulfuro sódico, a la temperatura ambiente, según KUSTLER y HERBELEIN (25), y el 91 por ciento para una disolución normal, según KNOX (26). A tales concentraciones, el sulfuro sódico se comporta, por lo tanto, en disolución acuosa, como una mezcla de hidróxido y de sulfhidrato sódicos; pero incluso en disolución alcohólica sufre una escisión análoga (alcohólisis), estudiada por THOMAS y RULE (27):



De todo lo cual resulta, pues, evidente, que los productos de la reacción entre el p-nitroclorobenceno y el sulfuro sódico serán, en las condiciones en que se efectúa el proceso, no sólo el sulfuro de p,p'-dinitrodifenilo, que es el normal de la reacción, sino, además, los de posible formación simultánea por reacción secundaria de los productos de la escisión hidrolítica del sulfuro sódico, y aun del exceso de éste inalterado, con el propio nitroclorobenceno; en cuyas condiciones, sólo parece admisible la formación de mezclas tan complejas como las observadas por nosotros, que bien pudieran contener productos de las posibles reducciones simultáneas, ejercidas sobre el grupo nitro por el sulfhidrato sódico (HAWORTH y LAPWORTH (28), y K. BRAND (29)); por el alcoholato sódico presente al operar en medio alcohólico concentrado (WILLGERODT (30); K. BRAND (31); KLINGER y PITSCHKE (32) y LOBRY DE BRUYN (33)), o por ambos, conjuntamente con el exceso de sulfuro sódico también presente (COHEN y MAC CANDLISH (34)), y, no, en cambio, una mezcla del nitrotiofenol y del nitrofenol o su éter etílico (nitrofenetol), correspondientes, por requerirse al efecto operar a temperatura superior a los cien grados, para el nitrofenol (35), y a causa de las acciones reductoras preponderantes descritas, ejercidas sobre el grupo nitro del p-nitroclorobenceno.

Hemos expuesto el caso de la síntesis que acaba de ocuparnos, a títulos convenientes bastante serios, a pesar de la ventaja indiscutible, con rela-

ble con el de la síntesis del disulfuro de di-p-nitrofenilo, objeto de interés, y por ofrecernos también la ventaja de mayores precisiones en el conocimiento de las propiedades del monosulfuro sódico; pero resalta incluso todavía más dicha analogía entre ambas síntesis, el hecho de las propiedades reductoras del disulfuro sódico frente al grupo-nitro, aun operando en medio alcohólico, señaladas por BRAND (36) y BLANKSMA (37).

En virtud de tales antecedentes, no resulta pues viable económicamente la indicada síntesis del sulfuro de p,p'-dinitrodifenilo, en escala industrial, y en cuanto a la del disulfuro de di-p-nitrofenilo, sólo podrá serlo en el caso de disponibilidad de p-nitroclorobenceno abundante y barato, evidentemente, ya que la del disulfuro sódico estará siempre asegurada en dichas condiciones, dado el bajo coste de producción industrial del monosulfuro inicial, por reducción del sulfato sódico residual en numerosos procesos de la industria química o incluso del natural (Thenardita). Pero la síntesis del p-nitroclorobenceno, al igual que la de otros derivados bencénicos disustituídos, ofrece la particularidad económica fundamental, de obligar a un aprovechamiento del isómero *orto* — formado, por ejemplo, en la proporción aproximada de una tercera parte con relación al *para* en la nitración del clorobenceno, según la técnica industrial corriente (38) —, cuyo cometido tan sólo se hallarán en condiciones de realizarlo ventajosamente, las empresas que cuenten con organización industrial adecuada y poderosa (39).

Resumiendo comparativamente todo lo expuesto, llegamos a la conclusión de que la causa fundamental, determinante de los bajos rendimientos del proceso de obtención del disulfuro de di-p-nitrofenilo, debe atribuirse a la alcoholisis del disulfuro sódico, como parece demostrarlo el hecho del notable descenso de rendimientos que hemos hallado en la síntesis similar del sulfuro de di-p-nitrofenilo, perfectamente concordante, habida cuenta de ser más hidrolizable el monosulfuro sódico (KÜSTER y HERBELEIN (40)). En tal caso, resulta evidente que los procesos de hidrólisis y de disociación electrolítica de dicho monosulfuro, disminuyan la concentración de moléculas del mismo no disociadas y, por lo tanto, la velocidad de formación del sulfuro de di-p-nitrofenilo, en favor de las reacciones secundarias descritas.

Pero cuantos inconvenientes de orden práctico industrial y económico, hemos mencionado hasta aquí, desaparecen eligiendo el cloruro del ácido acetilsulfanílico, como punto de partida para la síntesis del 2-sulfanilamido-4-metiltiazol en escala industrial.

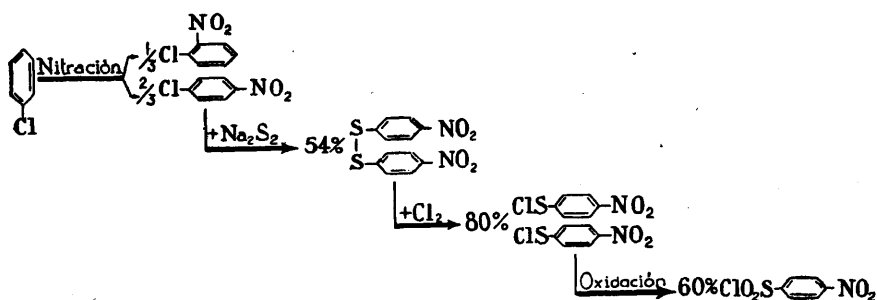
Efectivamente, la anilina es una primera materia corriente, de fácil obtención y cuya transformación en acetanilida es también muy sencilla. Además, la nitración del benceno, a diferencia de la del mono-

clorobenceno, marcha fundamentalmente en una sola dirección y conduce, por lo tanto, a rendimientos elevadísimos en mononitrobenceno (del orden del 93 por ciento del teórico), similares a los de su transformación en anilina, por reducción, o a la del monoclорobenceno en anilina, mediante tratamiento con amoníaco a presión, según la Dow Company, americana; procedimiento este menos extendido. Así, pues, la acilación de la anilina, al igual que todas las transformaciones anteriores necesarias para la obtención de la misma, constituyen, como es sabido, procesos básicos de la industria química, cuyos rendimientos son siempre del orden indicado.

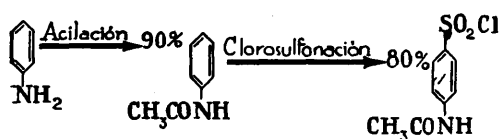
Por otra parte, desde que STEWART (41), logró preparar directamente el cloruro del ácido acetilsulfanílico, tratando la acetanilida con el ácido clorosulfónico, este método se ha extendido mucho y generalizado a otros casos (42), ya que permite obtener industrialmente con facilidad dicho cloruro de ácido, alcanzándose rendimientos que oscilan alrededor del 80 por ciento de la cantidad teórica.

Así, pues, y a título de resumen de todo lo expuesto, bastará un simple examen comparativo de los procesos formulados seguidamente, como consideración final en apoyo de la elección del cloruro del ácido acetilsulfanílico:

Obtención del cloruro de p-nitrobenzenosulfonilo



Obtención del cloruro de N-acetilsulfanílico



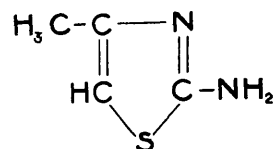
Dado el hecho de ser el cloruro del ácido acetilsulfanílico un producto corriente en la industria, muy extendido, sobre todo en estos últimos años con destino a la síntesis de sulfanilamida y derivados, estimamos superfluo dedicarle mayor atención, siguiendo la norma que nos hemos trazado desde la iniciación de este trabajo.

PRIMERA PARTE

Síntesis del 2-amino-4-metiltiazol

Expuestos los hechos básicos, determinantes de la elección del cloruro del ácido acetilsulfanílico como punto de partida para la síntesis del 2-sulfanilamido-4-metiltiazol en escala industrial, vamos a ocuparnos del otro aspecto de dicha síntesis, dependiente de la amina primaria característica en el caso presente; o sea, del 2-amino-4-metiltiazol.

Al 2-amino-4-metiltiazol, le corresponde, como es sabido, la siguiente constitución:



Una estructura tiazólica similar forma parte de la molécula de la tiamina (vitamina B₁), según demostraron R. R. WILLIAMS y colaboradores (43), y F. BERGEL y A. R. TODD (44); hecho éste muy divulgado.

Dadas precisamente las conocidas propiedades antineuríticas de la vitamina B₁ y, por otra parte, los fenómenos de polineuritis observados en casos de acción tóxica secundaria de la sulfanilamida y derivados, en cuyo tratamiento se aplica con muy buen resultado la indicada vitamina, surgió la idea, en Estados Unidos y en Suiza, de preparar derivados sulfanilamídicos del 2-amino-4-metiltiazol y del 2-aminotiazol, a fin de contrarrestar o disminuir dicha acción tóxica.

Pero debido a las propiedades físicas y químicas del segundo con relación al primero, que se traducen en una estabilidad mucho mayor, resulta más sencilla, en consecuencia, la obtención y purificación del 2-sulfanilamidotiazol que la del 2-sulfanilamido-4-metiltiazol, lo que ha repercutido, sin duda poderosamente, en la escasa difusión y aceptación de este último.

Y esa distinta estabilidad es tanto más notable si se considera que sus estructuras respectivas sólo se diferencian en un radical metilo, al que en todo caso le atribuiríamos por nuestra parte ciertas propiedades tóxicas en la molécula sulfanilamidotiazólica, no mediante acción directa ejercida sobre el organismo — acción que no la determina en la molécula de la tiamina, a pesar de ocupar idéntica posición en el anillo tiazólico de la misma —, sino debido al efecto inestabilizador de dicho radical sobre la estructura tiazólica, cuando esta estructura forma parte, precisamente, de la molécula sulfanilamídica correspondiente. Así, pues, de acuerdo con nuestro criterio, toda mayor toxicidad del 2-sulfanilamido-4-metiltiazol respecto al 2-sulfanilamidotiazol, sería más aparente que real y habría que atribuirle, no tanto a dicha especie química en sí, como a impurezas contenidas en ella, capaces de provocar esa toxicidad y formadas probablemente por rotura del anillo tiazólico, durante los tratamientos de obtención del producto.

Aparte de otras consideraciones, dos hechos iniciales parecen corroborar lo expuesto, a saber: los criterios diferentes que se observan en la literatura, respecto a toxicidad cuantitativa del 2-sulfanilamido-4-metiltiazol, aludidos en la introducción de estas páginas, y el todavía más notable y para nosotros decisivo, de no hacerse constar taxativamente en la mayoría de trabajos que existen publicados sobre el particular, muy numerosos por cierto (45), la forma de purificación del producto ensayado, porque entre efectuarla por reprecipitación, según se acostumbra industrialmente, dada la exigua solubilidad común a todos los compuestos de este tipo, o bien por cristalización; media un abismo, conforme será fácil comprender.

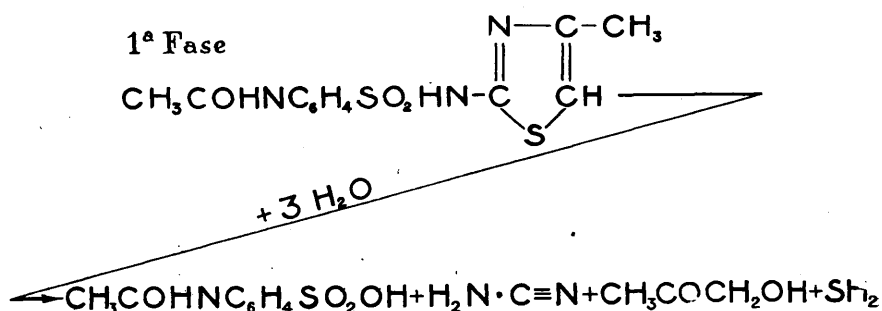
Precisamente, en apoyo de todo ello, podemos adelantar, a modo de ejemplo, un hecho de los que serán objeto de atención especial en otro lugar de este trabajo; de cuyo hecho, advertido y comprobado experimentalmente por nosotros, no hemos visto publicada la menor alusión en la literatura y patentes, a saber: En la fase final de la síntesis del 2-sulfanilamido-4-metiltiazol, consistente, conforme se recordará, en el proceso de hidrólisis del grupo acetilo del 2-(N-acetilsulfanilamido)-4-metiltiazol, se observa, cuando se opera en medio ácido, y aun partiendo de productos de la mayor pureza, un desprendimiento continuo de gas sulfhídrico, más o menos intenso según la concentración del ácido empleado, para una misma temperatura de la masa; pero que determina un descenso vertical de rendimientos, con formación de ácido sulfanílico junto al 2-sulfanilamido-4-metiltiazol, a medida que aumenta la intensidad de dicho desprendimiento, hasta el extremo de habernos ello permitido fijar las condiciones operatorias

más convenientes para la buena marcha del proceso, que difieren por completo de las descritas en la literatura y patentes.

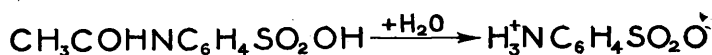
La estabilidad del producto es todavía menor si se opera en medio alcalino, observándose, comparativamente, una mayor formación de ácido sulfanílico, que en tal caso se separa en la operación de precipitación final.

En cambio, para el 2-sulfanilamidotiazol son perfectamente exactas las condiciones operatorias descritas, de referencia.

Tal desprendimiento de gas sulfhídrico durante el proceso hidrolítico —siempre más intenso en su fase inicial, que a medida que el mismo progresa—, no tiene, en nuestro concepto, otra explicación posible, que la de obedecer a una escisión hidrolítica total del anillo tiazólico; cuya escisión explicaría, además, la relación de dependencia que hemos observado experimentalmente entre la intensidad del desprendimiento de gas sulfhídrico y el aumento de la cantidad de ácido sulfanílico formado, si la misma ocurriera de acuerdo con el siguiente esquema, puesto que conduciría a la formación secundaria de moléculas más estables, en las condiciones del proceso principal:



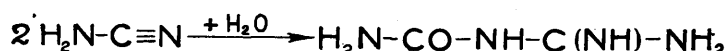
2ª Fase



Por lo tanto, la descomposición hidrolítica secundaria, según la primera fase, determinaría la formación de ácido acetilsulfanílico, cianamida y acetol. En la segunda fase ocurriría, en cambio, la desacetilación hidrolítica de dicho ácido.

Roturas de anillos heterocíclicos por hidrólisis total, en determinadas condiciones, son hechos divulgados (46), así como la formación de acetol en procesos complicados (47).

El ácido sulfanílico precipita en medio ácido, dado su carácter de sal interna; pero la cianamida, que se hallaría en forma de su clorhidrato al operar en medio clorhídrico, sería sin embargo transformada inmediatamente en guanilurea (clorhidrato), como producto principal, bajo la acción de la disolución ácida caliente (48):

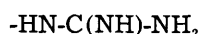


Una rotura similar del anillo tiazólico, aunque más acentuada, debe ocurrir en las hidrólisis alcalinas, por cuanto al acidular en frío el líquido resultante de la reacción, se observa intenso desprendimiento de gas sulfhídrico, a pesar de la gran estabilidad general de los anillos heterocíclicos, sobre todo frente a la acción de los álcalis.

En este caso el ácido sulfanílico permanece, naturalmente, en disolución, formando la sal alcalina correspondiente, mientras que la cianamida, sufriría una polimerización casi total a cianoguanidina (49), poco soluble en el agua:



Tanto la guanilurea como la cianoguanidina, tienen en su molécula, evidentemente, la agrupación atómica de la guanidina:



que es, según se sabe, un tóxico violento del sistema nervioso, capaz de transmitir tal efecto, por lo tanto, a los productos que se hallen impurificados mediante dichos compuestos.

La identificación de la guanilurea o de la cianoguanidina y del acetol, en los medios hidrolíticos mencionados, daría confirmación experimental total a los procesos secundarios expuestos; lo que debido a la complejidad de dichos medios, representaría una labor de investigación, cuya magnitud ya hemos considerado y que nos apartaría por ello excesivamente del aspecto primordial de este trabajo, aun reconociendo el interés innegable de tal labor analítica, sobre todo, con miras a la terapéutica sulfanilamídica.

Dejando para más adelante ocuparnos del radical sulfaniloílo en relación con la estabilidad de la molécula del 2-sulfanilamido-4-metiltiazol, no deseamos sin embargo pasar por alto un hecho tan significativo en el sentido expuesto y fácilmente comprobable, como el del aspecto y calidad del 2-sulfanilamido-4-metiltiazol, aun de las mejores procedencias, destinado a la elaboración de especialidades farmacéu-

ticas. Precisamente, a juzgar por determinadas muestras de la materia de importación que hemos podido examinar, se trata de un producto coloreado en pardo amarillento claro, en forma de fino polvo de apariencia cristalina, que suele fundir mal (fusión pastosa), a 240-242°, pues se empieza a reblandecer a los 208°. El punto de fusión que hemos hallado para el producto puro, recrystalizado e incoloro, es limpiamente de 237°, y no, en cambio, de 241°, que indican K. TUDA, Z. IRIKAWA y D. So (50), concordante con el del producto coloreado.

Es de notar que con nosotros coinciden R. J. FOSBINDER y L. A. WALTER (51), quienes obteniendo el producto por reducción del 2-(p-nitro-bencenosulfonamido)-4-metiltiazol, y sin posibilidad evidente de formación de ácido sulfanílico, hallan un punto de fusión de 236-238°.

Tal aumento anómalo del punto de fusión de una misma especie química, sólo podía atribuirse en este caso, según nuestra opinión, al ácido sulfanílico presente excesivamente, conforme se observa al efectuar determinaciones de puntos de fusión mixto del 2-sulfanilamido-4-metiltiazol con dicho ácido, empleando ambos productos purísimos.

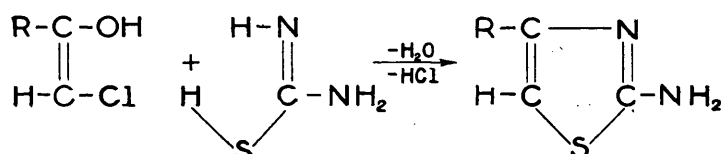
Dado el carácter de sal interna, ya mencionado, del ácido sulfanílico, tiene un punto de fusión tan elevado, que se carboniza sin fundir, al calentarlo a 280-300°, siendo, pues, perfectamente explicable el hecho indicado.

Pero conforme se deducirá de lo expuesto en páginas sucesivas, durante el curso de este trabajo, no sólo puede obedecer la presencia del ácido sulfanílico y de otras impurezas, al proceso de hidrólisis, ya descrito, sino también a deficiencias en el modo de efectuar el proceso de condensación entre el cloruro del ácido acetilsulfanílico y el 2-amino-4-metiltiazol y, además, a falta de pureza de este último, o sea, en una palabra, a no tener resuelta la síntesis del 2-sulfanilamido-4-metiltiazol en escala industrial.

Nada de eso ocurre, en cambio, con el 2-sulfanilamidotiazol, siempre obtenible, incluso por simple reprecipitación, en perfecto estado de pureza, cualquiera que sea la técnica preparatoria corriente empleada. El producto precipitado que se destina al consumo de la industria farmacéutica, es un finísimo polvo cristalino completamente blanco y cuyo punto de fusión oscila, según las procedencias, entre los 200-203°, sin jamás exceder de dicho límite.

Estudios sobre el proceso de síntesis del 2-amino-4-metiltiazol

El 2-aminotiazol y sus derivados (tiazilaminas), se obtienen, como es sabido, a partir de los aldehídos y cetonas *alfa*-halogenados y de la tiourea (52); ambos deben reaccionar en sus formas enólica y amidínica tautómeras, respectivas:



Para el 2-amino-4-metiltiazol, $\text{R} = \text{CH}_3$, efectuándose, por lo tanto, su síntesis, a partir de la monocloroacetona y de la tiourea.

Según se habrá visto, hemos formulado el proceso expuesto suponiendo que la combinación carbonílica reacciona también en su forma tautómera y no sólo, en cambio, la tiourea, como se observa en la literatura, ya que ello impide, en nuestro concepto, interpretar dicho proceso, incluso de acuerdo con las condiciones de acidez del medio en que el mismo se efectúa (53).

Las condiciones operatorias y la calidad de los productos de partida, tienen una importancia más que decisiva en el éxito de esta síntesis, conforme se deducirá de cuanto exponremos a continuación, hasta el extremo de que ninguna de las técnicas operatorias descritas al efecto en la bibliografía consultada conduce a resultados prácticos interesantes, ni aun tan siquiera bajo un simple aspecto de su aplicación con fines preparatorios, en el laboratorio.

Prescindiendo de la obtención del 2-amino-4-metiltiazol a partir de la sulfocianacetona, según A. HANTZSCH (54), puesto que el mismo autor indica que sólo se forma en muy pequeña cantidad, las dos técnicas principales existentes son la de V. TRAUMANN (55) y la de J. R. BYERS y J. B. DICKEY (56), cuyo método es esencialmente el de TRAUMANN, mediante la monocloroacetona y la tiourea. Los restantes (57), que utilizan la sulfocianacetona o el sulfocianuro amónico, carecían de interés práctico para nuestro objeto.

Pero la técnica descrita por J. R. BYERS y J. B. DICKEY, conduce a resultados muy inferiores a la de TRAUMANN, lo que nos ha obligado a una labor de investigación total de las mismas, habiendo conseguido simplificar el método, mediante una nueva técnica propia, que se amolda por completo a las exigencias de la industria y a su aplicación al laboratorio. Vamos pues a ocuparnos de todos los aspectos de dicha síntesis, en relación con nuestra nueva técnica propuesta, prescindiendo de los métodos de obtención industrial de la tiourea y de la monocloroacetona, ya conocidos:

a) **Calidad de la tiourea.** — A causa de las transformaciones que experimenta la tiourea bajo la acción del calor (58), es, pues, muy importante proceder mediante lenta y progresiva calefacción al efectuar determinaciones de puntos de fusión, rechazando todo producto

que operando en tales condiciones, no funda con limpieza a 173°. Precisamente, a dichas transformaciones obedecen, en nuestro concepto, las diferencias entre los puntos de fusión que figuran en la literatura.

El sulfocianuro amónico reacciona también con la monocloroacetona; pero conduce al sulfocianuro de 4-metil-2-tiazilamonio, aunque con muy mal rendimiento. Dicha síntesis fué ya efectuada por TSCHERNIAC y NORTON (59), si bien abandonada posteriormente como método de obtención del 2-amino-4-metiltiazol.

Ofrece, además, el grave inconveniente de la excesiva alcalinidad del medio en que es preciso operar para la liberación final de este último, dada su gran tendencia a la resinificación bajo la acción de los álcalis, a la que nos hemos de referir más adelante.

La tiourea deberá hallarse, por lo tanto, muy bien cristalizada (cristales sueltos, no adherentes) y no dar coloración roja alguna con el cloruro férrico (presencia de sulfocianuro amónico).

b) Calidad de la monocloroacetona. — La calidad de la monocloroacetona es uno de los factores de mayor y más decisiva trascendencia en la práctica de la síntesis del 2-amino-4-metiltiazol, al que le concedemos importancia excepcional, dadas las contradicciones en que incurren comparativamente algunos autores, referente al modo de proceder a la rectificación de la monocloroacetona por destilación fraccionada de la cloroacetona industrial, sobre todo teniendo en cuenta el punto de ebullición de la misma.

J. R. BYERS y J. B. DICKEY (60), utilizan la fracción que destila entre 118-120°. En cambio, M. SARTORI (61), al describir la preparación de la monocloroacetona, menciona como punto de ebullición de dicha substancia el de 119°, el mismo que citan otros autores (62).

Entre los que dan indicaciones notablemente dispares, figuran, por ejemplo, los colaboradores de la «Chemical Rubber Publishing CO.», de Cleveland (63), que le asignan un punto de ebullición de 121°, cosa que explicaría, por otra parte, el criterio a este respecto de J. R. BYERS y J. B. DICKEY, puesto que también pertenecen al mismo país.

En vista de todas estas discrepancias efectuamos un estudio minucioso de la cuestión, utilizando a tal fin las fuentes de información de mayor seriedad (64); lo que nos llevó a la conclusión de que el punto de ebullición de la monocloroacetona no excede de los 119°C/760 mm.

Pero, evidentemente, el producto bruto de la acción del cloro sobre la acetona es una mezcla de monocloroacetona y de derivados policlorados, entre los que destaca por su importancia la dicloroacetona asimétrica, toda vez que las condiciones de su formación son muy similares a las de la monocloroacetona; hecho éste en extremo des-

favorable, debido a la analogía existente entre sus respectivos puntos de ebullición.

Los derivados policlorados superiores de la acetona, se hallan poco abundantes en el producto bruto mencionado y, por otra parte, sus puntos de ebullición, al igual que sus densidades, son mucho mayores (del orden, por ejemplo, de los 180°, en cuanto a los puntos de ebullición, y de 1,84 a 17°, las densidades, para las tri y tetracloroacetonas).

Por consiguiente, tan sólo la dicloroacetona asimétrica tenía interés. Damos, pues, a continuación, comparativamente, las constantes físicas (puntos de ebullición y densidades), de la mono y de la dicloroacetona indicadas:

MONOCLOROACETONA

PUNTOS DE EBULLICIÓN A 760 MM.	DENSIDADES
119°C., según unos autores	1,162 a 16°C.
117-118°C., según otros	1,158 a 13°C.

DICLOROACETONA ASIMÉTRICA

PUNTOS DE EBULLICIÓN A 760 MM.	DENSIDADES
120°C.	1,326 a 0°C.
	1,234 a 15°C.
	1,236 a 21°C.

De todo lo cual resulta evidente que procediendo según la técnica de J. R. BYERS y J. B. DICKEY (59), se parte de una fracción de cloroacetona demasiado rica en dicloroacetona, lo que obliga a la purificación final del 2-amino-4-metiltiazol, por destilación a presión reducida, conforme indican ambos autores; pero que sin la precaución de operar en atmósfera inerte, basta el contacto de mínimas cantidades de aire con el producto, sobre todo en caliente, para que el mismo se resinifique rápidamente disminuyendo los rendimientos, dada su gran alterabilidad bajo la acción del oxígeno del aire, a la que nos hemos de referir más adelante.

Cuando como en el caso presente, se trata de separar los componentes de una mezcla, cuyos puntos de ebullición se hallan muy próximos, las indicaciones del termómetro no son suficientes al efecto, como es natural, en toda destilación fraccionada. En tales ocasiones resulta indicadísimo recurrir al «método de los máximos y mínimos», de CH. MOUREAU, CH. DUFRAISSE y P. ROBIN (65), aplicado por nosotros con éxito, hace catorce años, al estudio de la obtención del alcohol amílico ópticamente activo contenido en el aceite de fusel, a fin de

utilizarlo en ensayos de desdoblamiento de racémicos, encaminados a investigar las posibilidades de existencia real de radicales libres ópticamente activos a la luz polarizada (66).

La monocloroacetona y la dicloroacetona, no forman probablemente una mezcla azeotrópica, ya que en tal caso sus puntos de ebullición respectivos serían mucho más altos que el de la mezcla procedente de la cloración directa de la acetona; por lo tanto, resulta posible contar con un medio seguro de conducir de modo conveniente la separación de ambas por destilación fraccionada, gracias a la determinación de las densidades de las fracciones recogidas, cuya constante física varía bastante de uno a otro componente, según se habrá observado. Bajo el punto de vista de su aplicación a la producción en escala industrial es ésta, además, una técnica muy práctica y sencilla, pues basta disponer al efecto de un simple areómetro, toda vez que si la diferencia entre los puntos de ebullición respectivos de las dos cloroacetonas es tan exigua, la diferencia entre sus densidades es, por el contrario, suficientemente grande, conforme era de prever, y ello ofrece, como es natural, un medio rápido y seguro de vigilancia del proceso, por completo aplicable a la industria, de acuerdo con lo expuesto.

Debemos hacer, sin embargo, algunas observaciones más respecto al empleo de la cloroacetona bruta, industrial, como fuente de disponibilidad de la monocloroacetona: Por de pronto, la composición de la mezcla resultante de la acción directa del cloro sobre la acetona, es muy variable y depende, no sólo de la calidad de la acetona de partida, sino también, evidentemente, de las condiciones operatorias (temperatura sobre todo), según las cuales se haya efectuado la cloración.

La presencia de cierta cantidad de derivados fuertemente clorados de la acetona en toda mezcla semejante, puede determinar después, al destilar fraccionadamente una cloroacetona bruta así compuesta, que la monocloroacetona, en lugar de pasar entre los límites de temperatura correspondientes, sea arrastrada con las fracciones comprendidas entre los límites de temperatura superiores, lo que resultaría evidente en un primer fraccionamiento; pero repitiendo suficientemente los fraccionamientos, no es menos evidente que la monocloroacetona acabará por ser separada de los demás componentes de la mezcla y destilará entre límites de temperatura cada vez más próximos a los que en realidad le corresponden.

De todos modos, lo que está fuera de duda es que el hecho de partir de una fracción de la destilación de cloroacetona de temperatura de ebullición superior a los 119°, para la síntesis del 2-amino-

-4-metiltiazol, equivale a emplear una monocloroacetona muy impura y ello obliga a recurrir después a procedimientos de purificación final del producto obtenido, muy molestos y engorrosos para ser practicados en escala industrial, que no reúnen, además, las condiciones mínimas indispensables de fácil conducción de las operaciones y de regularidad en los rendimientos de las mismas.

Cuanto acabamos de exponer hemos podido comprobarlo ampliamente en nuestros trabajos, hasta el extremo de que toda monocloroacetona cuya densidad exceda de 1,180 a 15°, debe ser desechada para la síntesis del 2-amino-4-metiltiazol en escala industrial. La cloroacetona de dicha densidad, corresponde a una fracción que destila entre 116,5° y 119°C./760 mm., aproximadamente, y es este el producto que hemos utilizado por tratarse del adecuado para la indicada síntesis, según se deducirá del examen de la gráfica de la figura 1 (pág. 38).

Al efectuar la serie de destilaciones fraccionadas, todos los puntos de ebullición deben corregirse, a cuyo fin aplicamos la fórmula de Sidney Young (67), empleada por nosotros en otra ocasión (68) y adoptando como valor de la constante K para el caso presente, el de $K = 0,0001$, correspondiente según el mismo autor al límite entre los puntos de ebullición en que se halla comprendido el de la monocloroacetona.

Partiendo de una monocloroacetona de las características expuestas se reducen a un mínimo indispensable las operaciones de purificación final del 2-amino-4-metiltiazol obtenible y se consigue, además, una mayor regularidad en la marcha del proceso de síntesis correspondiente.

Pero los dos métodos ya clásicos, por así decir, para la preparación de la monocloroacetona en el laboratorio y en la industria (69), requieren operar con la mayor suavidad, a fin de disminuir en lo posible la formación de cantidades excesivas de derivados policlorados y de facilitar al propio tiempo la regulación de los procesos correspondientes, dentro de los mismos límites, con lo que la proporción de tales derivados policlorados en la mezcla resultante de la reacción, se mantendrá siempre sensiblemente idéntica, de unas operaciones a otras.

Trabajando con mezclas de composición similar, previa una vigilancia y conducción rigurosa de los procesos de cloración de la acetona, se evitan pérdidas que afectan considerablemente al rendimiento económico total de la producción de la monocloroacetona, según será fácil comprender en virtud de todo lo tratado hasta aquí sobre el particular.

Conforme se observará más adelante, la monocloroacetona a em-

plear en la síntesis del 2-amino-4-metiltiazol, debe hallarse totalmente exenta de acidez residual, a cuyo fin basta agitarla con magnesia calcinada, según PAUL PASCAL para la bromoacetona (70), y conservarla incluso almacenada en presencia de dicho producto.

Como consideración final y en apoyo de lo expuesto en párrafos precedentes, referente a ser preciso para esta síntesis que la monocloroacetona contenga la menor cantidad posible de dicloroacetona

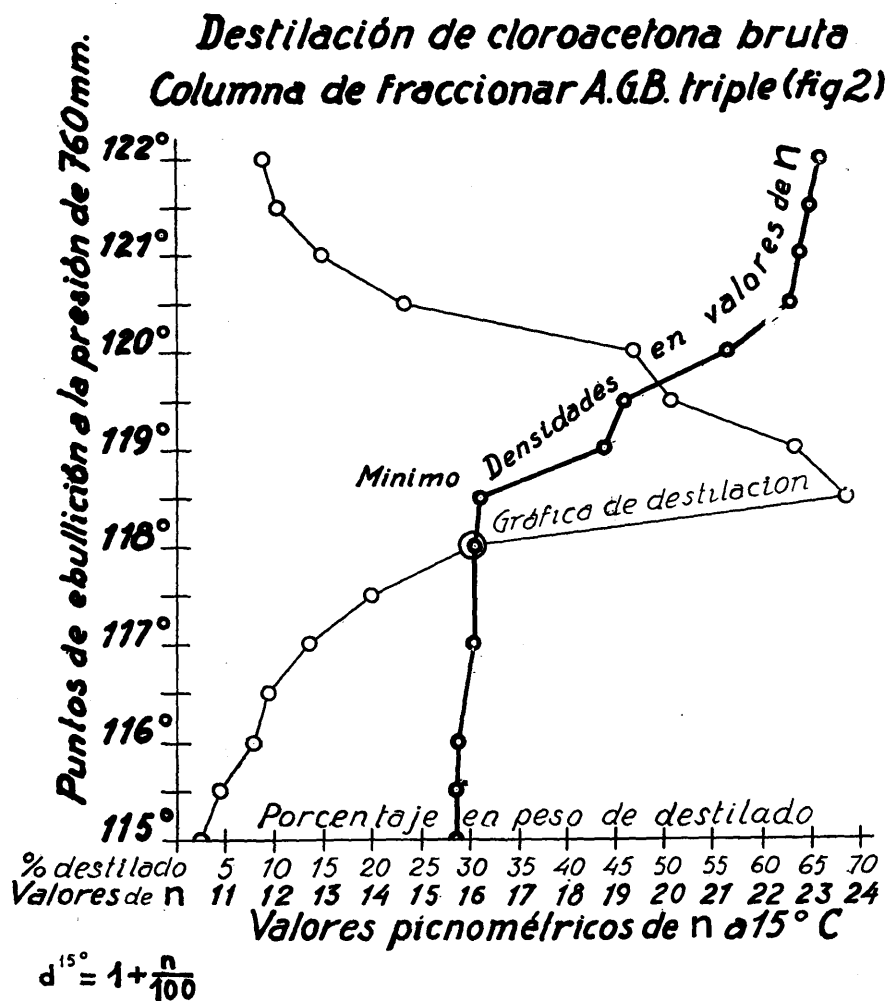


Fig. 1

asimétrica, detalle este importantísimo del que se prescinde por completo en toda la literatura consultada sobre el particular y patentes, podemos aducir el hecho de coincidir en absoluto con nuestro criterio los norteamericanos EDWIN R. BUCHMAN y HERBERT SARGENT (71), quienes en un trabajo aparecido en marzo del año pasado sobre «análogos de la tiamina» (vitamina B₁), necesitan disponer de monocloroacetona,

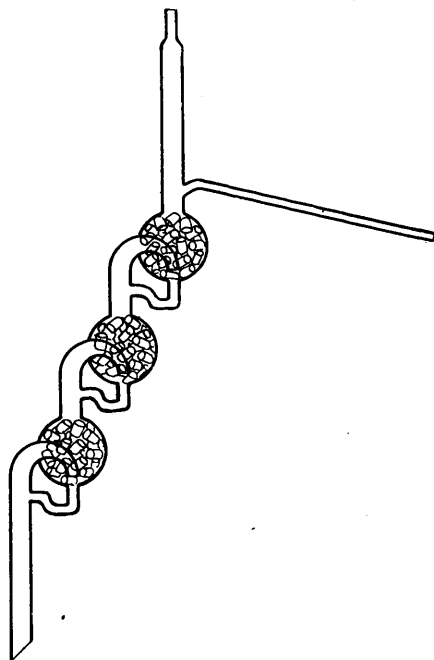


Fig. 2

y hacen constar especialmente la circunstancia desfavorable de las cantidades considerables de dicloroacetona asimétrica que contiene la cloroacetona técnica, optando en consecuencia por prepararla, clorando la acetona mediante el cloruro de sulfurilo, cuya aplicación ensayan con éxito. De la mezcla resultante de la reacción separan la monocloroacetona por destilación.

Se trata de un método de laboratorio, que puede ser práctico como tal con fines preparatorios, en trabajos de pura investigación; pero muy notable, sin embargo, para nuestro objeto, bajo el aspecto expuesto.

A continuación nos ocuparemos del tercero y último de los factores decisivos a tener en cuenta para el éxito de la síntesis del 2-amino-4-metiltiazol en escala industrial, puesto que cuanto pudiéramos añadir sobre la monocloroacetona se halla ya suficientemente tratado en la literatura correspondiente.

c) Condiciones operatorias. — Las condiciones operatorias en que se efectúa la síntesis del 2-amino-4-metiltiazol, constituyen otro de los factores decisivos para el éxito de la misma al practicarla en escala industrial, conforme acabamos de exponer, y naturalmente de importancia fundamental aun mayor, si cabe, que los dos factores correspondientes a las calidades respectivas de la tiourea y de la monocloroacetona.

Precisamente, ya nos hemos referido en páginas precedentes al hecho de conducir a resultados muy inferiores con relación a la de TRAUMANN, la técnica de J. R. BYERS y J. B. DICKEY para la síntesis del 2-amino-4-metiltiazol, hasta el extremo de que las diferencias existentes entre una y otra (concentración, temperatura y procedimiento general), son de índole decisiva y por completo en favor de la de TRAUMANN, según demuestra de modo concluyente la práctica experimental de ambas.

Por otra parte, las condiciones operatorias más suaves y regulares, son precisamente las de TRAUMANN; observándose en tal sentido dos graves inconvenientes de la técnica de J. R. BYERS y J. B. DICKEY, aun tan sólo con fines de aplicación de la misma como simple método de laboratorio, a saber: la liberación final del 2-amino-4-metiltiazol por adición de sosa cáustica sólida al producto bruto de la reacción y, en fin, la temperatura excesiva de trabajo, una vez disuelta la tiourea, después de la adición de toda la monocloroacetona; normas estas de técnica, difíciles de interpretar, dada la escasa solubilidad en el agua de dicha amina tiazólica; su débil carácter básico y la conocida tendencia a la resinificación de la tiourea, de la monocloroacetona y de la indicada amina. Pero además, la práctica experimental demuestra claramente que la descomposición final del clorhidrato de 2-amino-4-metiltiazol, producto de la reacción, en medio tan fuertemente alcalino como el empleado según ambas técnicas, al igual que la calefacción a reflujo de dicho clorhidrato durante el proceso de su formación, según BYERS y DICKEY, son tratamientos que conviene excluir por completo de la técnica preparatoria del 2-amino-4-metiltiazol.

Se trata, precisamente, de dos factores, sobre cuya conveniencia en eliminarlos o en reducir a un mínimo posible su importancia, sería superfluo insistir. La acción resinificante que ejercen, se traduce en

la formación de masas muy viscosas y hasta de franca consistencia pastosa, fuertemente coloreadas en rojo, cuando su formación obedece a exceso de temperatura durante el proceso de obtención del clorhidrato, o en violáceo intenso, si se debe a la fuerte alcalinidad del medio en que se efectúa la descomposición final del mismo.

En caso de coexistencia de ambos factores, será fácil comprender los inconvenientes que ha de ofrecer el tratamiento y purificación del 2-amino-4-metiltiazol, sobre todo con miras a una práctica en escala industrial. Por otra parte, es éste un producto muy oxidable, al que el aire descompone rápidamente determinando un efecto resinificante, no menos intenso, en especial bajo la acción simultánea del calor; pero dicha propiedad fué ya señalada por TRAUMANN en su trabajo original (72), aunque sin las precisiones expuestas.

No son, pues, de extrañar, sobre todo en vista de tales hechos, los inconvenientes que hemos debido sortear, antes de resolver por completo esta síntesis, de modo a permitir la obtención del 2-amino-4-metiltiazol en escala industrial, mediante una técnica cómoda, sencilla y desde luego absolutamente segura.

Y bajo dicho aspecto, la indicada técnica se halla inspirada, en líneas generales, en la de TRAUMANN, que hemos logrado modificarla, en el sentido de absoluta suavidad, sencillez y regularidad del proceso. La base principal de nuestra técnica, consiste en el empleo exclusivo del bicarbonato sódico para la liberación final de la amina, al descomponer el clorhidrato de 2-amino-4-metiltiazol contenido en las disoluciones resultantes de la reacción, aparte de las condiciones de temperatura y práctica operatoria, que constituyen, conforme ya hemos expuesto, el otro aspecto importante de la misma.

Operando bajo una capa de éter al efectuar la descomposición indicada, el 2-amino-4-metiltiazol pasa al éter en forma de disolución a medida que se va separando, y queda así al abrigo total de la acción oxidante del oxígeno del aire, con lo que se le obtiene en perfecto estado de pureza.

Las condiciones de pH del medio en que ocurre la liberación del 2-amino-4-metiltiazol de su clorhidrato, deben mantenerse, por lo tanto, lo más invariablemente próximas a siete que sea posible, durante todo este proceso, y a tal fin, ningún otro producto reúne las ventajas fundamentales del bicarbonato sódico, especialmente empleado en exceso.

El 2-amino-4-metiltiazol, obtenido según nuestra técnica, es siempre un producto muy puro, que no requiere en consecuencia destilación alguna y cuya pureza es independiente de los factores capaces de alterar su buena calidad, aun cuando se opere en otras condiciones. En

tal sentido, el empleo del bicarbonato sódico ofrece un medio seguro y preciso de aislar siempre el producto puro, hasta el extremo de haber pensado en la posibilidad — aparte del efecto inhibitor del bicarbonato sobre los procesos resinificantes de referencia —, de que sólo dicha base resulte liberada de la disolución obtenida directamente como producto inmediato de la reacción entre la monocloroacetona y la tiourea, más no, en cambio, los productos secundarios de la misma, que permanecerían en disolución, eliminándose así otra causa de formación de resinas.

En vista de estos hechos, ensayamos la mencionada síntesis efectuando la reacción entre la monocloroacetona y la tiourea, en presencia de bicarbonato sódico en exceso. El 2-amino-4-metiltiazol se va separando entonces del sistema compuesto por la mezcla reaccionante y el bicarbonato, a medida de su formación; lo que nos ha servido de guía y poderosa ayuda para fijar las condiciones óptimas de realización del proceso, si bien en el orden práctico no nos ha ofrecido otras ventajas la introducción de esta variante en el indicado sistema, ya que se observa, en cambio, una disminución estimable de los rendimientos; hecho éste favorable a nuestro criterio expuesto en páginas precedentes, referente a la formulación de dicho proceso. En el sentido de reaccionar la tiourea y la monocloroacetona en sus formas amidínica y enólica tautómeras respectivas, toda vez que la acidez de la monocloroacetona, si la misma contiene aun cierta exigua cantidad de ácido clorhídrico libre, inhibe también el proceso, determinando análoga baja de rendimientos, según es fácil de reproducir experimentalmente.

Dada, además, la influencia evidente de la temperatura en la composición de las mezclas alelotrópicas, junto con el pH del medio en el caso presente, conforme se deducirá por lo expuesto y que es corriente en las de formas tautómeras del tipo de las indicadas, se comprende, pues, perfectamente, que la marcha y rendimientos del proceso de formación del clorhidrato de 2-amino-4-metiltiazol, dependan por completo de la composición relativa de las mezclas alelotrópicas correspondientes a las formas tautómeras de la monocloroacetona y de la tiourea, en cada instante dado, ya que a medida del progreso de formación de dicho clorhidrato, irá aumentando la acidez del medio y con ello disminuyendo la velocidad de reacción, según se deduce de los resultados experimentales de nuestros ensayos previos de puesta a punto del procedimiento, con miras a su práctica industrial.

Debido a ser ligeramente exotérmico el proceso de formación del 2-amino-4-metiltiazol, hemos efectuado dichos ensayos, manteniendo la temperatura inicial del sistema constituido por la monocloroacetona y

la disolución acuosa de tiourea, a temperaturas comprendidas alrededor de los diez grados, en cuyas condiciones no se observa reacción alguna, cualquiera que sean las proporciones respectivas de monoclороacetona y de tiourea empleadas y la concentración de la disolución o suspensión acuosa de esta última.

La temperatura de la mezcla reaccionante, formada por el sistema indicado, se regula rápida y convenientemente en cada momento, instalando el aparato de reacción en un baño de agua, de nivel constante, previsto de modo especial para circulación eficaz de agua fría o caliente, o mezcla de ambas, procedentes por separado del recipiente respectivo.

Debido a la densidad y a la exigua solubilidad acuosa de la monoclороacetona, permanecería prácticamente inalterada formando una capa inferior en el sistema de referencia. Es pues preciso mantenerla, además, en emulsión uniforme, mediante continua y enérgica agitación mecánica, durante todo el proceso.

Para la práctica de nuestros ensayos, hemos partido de cantidades equimoleculares de monoclороacetona y de tiourea, con ligerísimo exceso de esta última, para compensar cualquier posible error inicial de pesada, en el sentido de asegurar la completa transformación de toda la monoclороacetona. En general, y salvo variación para estudio de la influencia correspondiente, hemos empleado la tiourea disuelta en cinco veces su peso de agua, o sea procediendo al efecto según TRAUMANN (73), dados los buenos resultados obtenidos en ensayos previos de tanteo.

El volumen total de la masa reaccionante con que operamos fué invariablemente del orden de los 250 c. c., a fin de disminuir la inercia de la misma en favor de la mayor facilidad de regulación del proceso y del tiempo de duración de cada ensayo, no superior a un máximo de dos horas, invirtiéndolo siempre en exceso.

A causa del bajo punto de fusión del 2-amino-4-metiltiazol y a su gran alterabilidad, de la que nos ocuparemos más adelante, no es posible en nuestro concepto referir sin grave error al producto cristalizado los rendimientos obtenidos, conforme hacen BYERS y DICKEY (74), debiendo efectuarse en cambio en función del peso de producto transformable totalmente en el derivado acetilado correspondiente (P. F. = 134°), por acilación con anhídrido acético, operando según V. TRAUMANN (75), ya que el rendimiento de estas transformaciones suele ser siempre elevadísimo (94-96 por ciento de la cantidad teórica), como es sabido, trabajando con anhídrido acético y, además, se caracterizan por su sencillez. En apoyo de todo ello creemos basta aducir el hecho de las diferencias de puntos de fusión que asignan al 2-amino-

-4-metiltiazol los autores mencionados: mientras que según BYERS y DICKEY funde a 44-45°, lo hace a 42° según TRAUMANN, de acuerdo con nuestros resultados experimentales, puesto que la presencia de impurezas procedentes de oxidación del producto, induce a error por exceso en la apreciación del punto de fusión.

El proceso de formación de clorhidrato de 2-amino-4-metiltiazol se inicia hacia los veinticinco grados, aproximadamente; pero de modo franco alrededor de los treinta. Así, pues, procediendo sin pasar de los cincuenta grados, en que se halla ya en plena marcha, se mantiene bastante bien dicha temperatura, debido a ser la de oscilación del límite máximo que alcanza de por sí la mezcla reaccionante operando a la temperatura ambiente, con sólo favorecer la iniciación del proceso mediante ligera calefacción si la temperatura del ambiente es demasiado baja, o sea al efectuarlo operando por completo de modo similar al expuesto más adelante, en el próximo capítulo de este trabajo.

Si la temperatura se mantiene entonces alrededor de los cincuenta grados, queda de un catorce a un diez y ocho por ciento de monocloroacetona inalterada, trabajando con ligero exceso de tiourea, según se ha indicado, y el pH del medio oscila alrededor de 4, determinado aproximadamente con el papel indicador universal Merck y con el papel de anaranjado de metilo ($\text{pH} = 3,1 - 4,4$), también Merck, que se colorea en amarillo-rojizo; pero no en rojo franco.

Calentando, después, lenta y gradualmente la mezcla reaccionante, en las mismas condiciones, el proceso se completa cuando la temperatura de la mezcla alcanza los setenta grados, desapareciendo combinada toda la monocloroacetona. Al irse disolviendo la misma, rebasados los cincuenta grados, se observa la disminución progresiva del pH del medio, hasta alcanzar el valor correspondiente a la disolución del clorhidrato de 2-amino-4-metiltiazol total formado, que suele oscilar alrededor de un mínimo de 3, determinado del modo expuesto.

Si se opera en presencia de cantidades variables de ácido clorhídrico diluido, cuidadosamente añadido desde un principio, o aun iniciado el proceso, se va a éste inhibiendo con la disminución del pH del medio, a juzgar por las cantidades crecientes de monocloroacetona que queda inalterada en cada experiencia al alcanzar la citada temperatura de cincuenta grados; pero si entonces se calienta la mezcla prosigue lentamente la desaparición de la monocloroacetona por combinación, siendo preciso al efecto la calefacción a ebullición a reflujo, para lograr la disolución total de la monocloroacetona. En tal caso, se observa una disminución progresiva de las cantidades de 2-amino-4-metiltiazol obtenido, después de aislado mediante el bicarbonato sódico bajo capa

etérea; de eliminar el éter por destilación y de transformarlo en su derivado acetilado para efectuar las pesadas correspondientes.

La capa acuosa residual, una vez aislado el 2-amino-4-metiltiazol, alcalinizada fuertemente con sosa cáustica va separando una masa resinosa intensamente coloreada en pardo-rojizo-oscuro, cada vez más abundante a medida que disminuye el rendimiento en 2-amino-4-metiltiazol. Practicado el mismo ensayo con la capa acuosa residual del proceso normal, no se observa formación alguna de resinas y el rendimiento en producto puro referido a derivado acetilado es del 65 al 66 por ciento de la cantidad teórica, calculada en función de la monocloroacetona de partida, puesto que operábamos con ligero exceso de tiourea.

Ya nos hemos referido en páginas precedentes a la disminución sensible de rendimientos que provoca la presencia de un exceso de bicarbonato sódico en la mezcla reaccionante, debido a que tampoco en este caso puede completarse el proceso por calefacción ulterior sin evitar una formación similar de resinas; pero ya es conocida la inestabilidad del bicarbonato sódico en medio acuoso, bajo la acción simultánea del calor; iniciándose la descomposición del mismo desde la temperatura de 60°, según DYER (76). Como consecuencia de dicha descomposición se forma, precisamente, carbonato sódico, con desprendimiento de anhídrido carbónico, conforme es sabido, aumentando, por lo tanto, el pH del medio.

Aparte de todo ello, este proceso marcha muy bien, pues conduciéndolo en presencia de suficiente cantidad de éter, va disolviéndose en la capa etérea el 2-amino-4-metiltiazol a medida de su formación, en perfecto estado de pureza; lo que ocurre incluso a la simple temperatura ambiente. Pero sólo tendría ello interés para nuestro objeto, en caso de posibilidad de completar el proceso operando a la temperatura de ebullición del éter.

La adición de carbonato sódico al bicarbonato en exceso, provoca una interrupción casi inmediata de la reacción normal cuando el pH del medio oscila alrededor de ocho, determinado con el papel indicador universal Merck. La calefacción de la mezcla reaccionante conduce indefectiblemente a la formación de resinas, que en este caso se separan parcialmente, sin necesidad de mayor alcalinización ulterior. Una interrupción similar del proceso normal se observa operando en medio muy ácido, a $\text{pH} > 3$, aproximadamente.

Así, pues, en medio excesivamente ácido (pH aprox. 3), o alcalino (pH aprox. 8), el proceso que conduce a la formación del 2-amino-4-metiltiazol, no marcha. Los rendimientos en producto puro, transformable por completo en derivado acetilado, disminuyen rápidamente al efectuar todo el proceso operando entre límites de pH mayores de los nor-

males. Las condiciones óptimas de realización del mismo deben oscilar alrededor del pH aprox. 6, a la temperatura t aprox. 40° , a juzgar por la intensidad de la reacción apreciada mediante la simple práctica de esta síntesis.

No se nos oculta el hecho de la posibilidad de realización experimental de la misma operando en tales condiciones óptimas, por ejemplo mediante adiciones sucesivas de cantidades adecuadas de bicarbonato sódico, de carbonato magnésico o de magnesia calcinada, durante todo el proceso, a intervalos regulares de tiempo; pero efectuando las indicadas adiciones en la proporción lo más estrictamente precisa en cada caso para mantener el pH dentro de límites de variación mínimos, o sea casi constante. Y esto, que puede tener indudable interés con fines de puesta a punto de la síntesis en trabajos de pura investigación, no es menos interesante, en cambio, como posible orientación a estudiar industrialmente, sobre todo habida cuenta de irse separando de la mezcla reaccionante el 2-amino-4-metiltiazol a medida de su formación y de permitir todo ello operar bajo capa etérea a la temperatura de ebullición del éter, o sea en las mismas condiciones ideales ya mencionadas en páginas precedentes. Pero un conocimiento más profundo de las condiciones óptimas de referencia en relación con las ventajas de orden económico alcanzables, habría prolongado excesivamente este trabajo, restándole actualidad.

Conforme se habrá observado, hemos ido demorando ocuparnos más concretamente de la influencia de las condiciones de concentración de la mezcla reaccionante sobre la marcha del proceso, con todo y su indiscutible importancia, hasta el extremo de podérsenos objetar que el cese de la actividad reaccionante que atribuimos a la disminución excesiva del pH del medio, cabe, naturalmente, achacarlo a la disminución lógica de la concentración molecular de la monocloroacetona y de la tiourea, y al aumento simultáneo de la viscosidad de dicho medio, como consecuencia del clorhidrato formado.

Aparte de que tal supuesto no explicaría, en nuestro concepto, las diferencias observadas al operar en presencia del ácido clorhídrico libre — de posible fijación inicial por la tiourea, aunque ello no alteraría el hecho en sí —, o bajo la acción del bicarbonato sódico, sólo o mezclado con carbonato, hemos estudiado la influencia de la concentración, pero una vez conocida la de los demás factores ensayados; habiendo efectuado todas las experiencias mencionadas hasta aquí, operando en las mismas condiciones de concentración empleadas por TRAUMANN (77), como punto de partida común de dichas experiencias y previa la comparación experimental de la técnica de TRAUMANN con la de BYERS y

DICKEY (78); todo ello conforme lo hemos hecho constar durante el desarrollo del presente tema referente a condiciones operatorias.

BYERS y DICKEY parten de una suspensión de un mol de tiourea en 200 c. c. de agua y sobre ella van añadiendo con agitación la monocloroacetona. Cuando la reacción procede, la tiourea se disuelve y la temperatura se eleva. La disolución es calentada a reflujo durante dos horas. En una observación (nota 1), añaden que la reacción puede conducirse sin diluyente; pero siendo entonces probable resulte violenta.

Es de tener en cuenta, naturalmente, la fecha (1939) de publicación de dicho trabajo, dado el interés comercial que entonces tenía, indudablemente, el 2-sulfanilamido-4-metiltiazol, recién descubierto.

TRAUMANN disuelve, en cambio, la tiourea en unas cinco veces su peso de agua, agrega la monocloroacetona y termina calentando al baño maría. Parte, naturalmente, de cantidades equimoleculares de tiourea y monocloroacetona.

Un simple examen de las condiciones en que se opera según ambas técnicas, permite apreciar la disparidad de criterios de sus autores.

Por nuestra parte, al practicar la técnica de BYERS y DICKEY, pero partiendo, en cambio, de monocloroacetona correcta, la marcha del proceso, excesivamente complejo e irregular, no nos permitió seguirlo con la atención dedicada al de TRAUMANN.

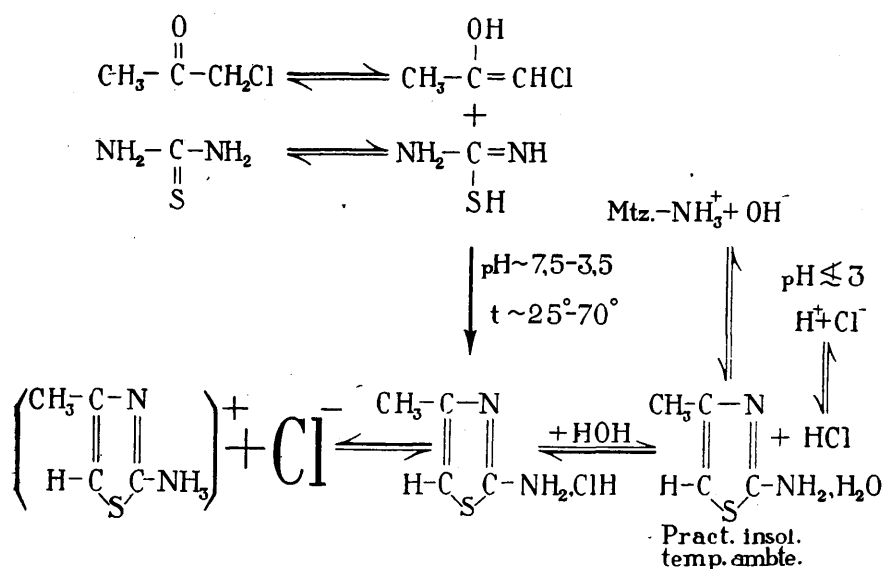
Al desaparecer la suspensión de tiourea, queda en el fondo del recipiente una masa de monocloroacetona con cierta **cantidad de materia** resinosa de color rojizo, que contiene seguramente exceso de tiourea aglomerada. El pH del medio, que permanece sensiblemente invariable de unos ensayos a otros, con independencia de la regularidad de adición de la monocloroacetona y por lo tanto de la temperatura alcanzada al fin de la adición, que oscila alrededor de los cincuenta grados, es siempre del mismo orden del límite aproximado ya citado. Conforme indican los autores, prosiguen la operación calentando a reflujo durante dos horas. El rendimiento máximo obtenido por nosotros dista mucho del que ambos autores manifiestan, toda vez que no excede del 50 % de la cantidad teórica, en producto puro, totalmente transformable (55), en su acilderivado (P. F. = 134°).

Teniendo en cuenta que la solubilidad de la tiourea en el agua es de alrededor del diez por ciento en peso a la temperatura ambiente, la disolución obtenida tratando la tiourea con cinco veces su peso de agua, según TRAUMANN, se halla, pues, saturada; bastando una ligera calefacción con agitación enérgica para prepararla, así como el sólo calor desprendido en su reacción con la monocloroacetona, para quedar asegurada la completa disolución de la tiourea desde la misma iniciación del proceso.

Las ligeras disminuciones del volumen total de agua a emplear, en la medida que lo permite la gran concentración de tal disolución, no ejercen influencia apreciable en la marcha general del proceso. Rebasada en cambio dicha medida, se opera en presencia de una suspensión de tiourea, con los inconvenientes ya expuestos, derivados de la menor homogeneidad del medio respecto de la conveniente para la marcha normal de la síntesis del producto.

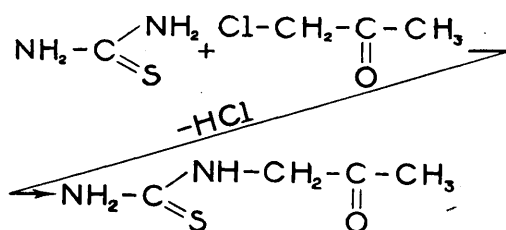
En virtud de cuanto antecede se trata, por lo tanto, de un caso típico de la catálisis general ácido-base, aludido en páginas anteriores (53), y que requeriría cuando menos un mayor número de datos y de precisiones experimentales para poderlo juzgar de modo más concreto que a través de los ensayos de tipo cualitativo efectuados por nosotros a título de simple orientación previa; pero suficientes para nuestro objeto, dada la índole fundamental del presente trabajo.

Los resultados obtenidos permiten interpretar, sin embargo, el proceso de formación del clorhidrato de 2-amino-4-metiltiazol, del modo siguiente:



Pero este y otros temas que se nos plantean, son cuestiones que ofrecen, como es sabido, un buen campo a la investigación y cuyo estudio más profundo no cabe, conforme hemos expuesto, dentro de los límites de nuestro trabajo y de la verdadera significación del mismo.

HANTZSCH y TRAUMANN (79), admiten la formación de la acetoniiltiourea, como primera fase del proceso que acabamos de formular:



Pero en tal caso el enlace del átomo de nitrógeno de la tiourea que ha de formar parte del anillo heterocíclico, se establecería directamente con el de carbono en *alfa* unido al halógeno de la monocloroacetona, y no, en cambio, con el de carbono carbonílico que conduce al 2-amino-4-metiltiazol.

Propiedades del 2-amino-4-metiltiazol. — Después de varios ensayos efectuados con el 2-amino-4-metiltiazol libre, para estudiar su estabilidad, hemos llegado a la conclusión de que se trata efectivamente de una base orgánica muy poco estable, dada la alterabilidad extraordinaria de la misma por todos los oxidantes.

Ya TRAUMANN (80), hizo notar dicha alterabilidad bajo la acción del oxígeno del aire, conforme hemos expuesto en otro lugar de este trabajo, siendo muy curioso el hecho de que se prescindiera de este detalle tan fundamental, no ya en la literatura especial y patentes, sino incluso en publicaciones del mayor prestigio (81), silenciándolo en absoluto.

Además de su sensibilidad a la acción de los oxidantes, también actúan sobre el 2-amino-4-metiltiazol los álcalis, y entre ellos la sosa y la potasa cáusticas, especialmente, resinificándolo en forma de masa pastosa, de color morado al violeta, según la temperatura del medio en que haya tenido efecto la resinificación. Por otra parte, el carbonato sódico, lo mismo que el amoníaco, provocan sobre el producto un efecto resinificante idéntico, de intensidad comparable.

Todas estas acciones oxidantes y resinificantes, se hallan considerablemente favorecidas por la luz y el calor, hasta el extremo de ejercer sobre las mismas una influencia manifiesta.

Como sea que quedó eliminada toda posibilidad de resinificación del producto, mediante el empleo del bicarbonato sódico para la descomposición del clorhidrato, solamente la acción del aire y la de la luz y el calor, interesaba saber hasta qué punto era imprescindible evitarlas y bajo este aspecto hemos podido observar que al abrigo del aire es relativamente poco sensible el 2-amino-4-metiltiazol a la acción de la luz y a la del calor, no acelerándose su descomposición en ausencia de aire (o sea efectuando las experiencias en atmósfera inerte), mucho

más intensamente por la acción del calor, que la de cualquier otra substancia orgánica en general. En cambio, basta la sola presencia de pequeñísimas cantidades de aire, para transformarlo rápidamente en una masa amorfa, de color rojo, que tratada con éter es parcialmente insoluble, separándose en forma de polvo rojizo amorfo, de elevada temperatura de reblandecimiento.

El aire, siempre presente en el agua, determina idéntica descomposición cuando se opera en medio acuoso, o aun incluso en presencia de la humedad que contiene todo producto deficientemente deshidratado, a pesar de su exigua solubilidad, debido a las conocidas propiedades hidrófilas del grupo amino. En el agua purgada de aire no se descompone, y aun calentándolo a reflujo es bastante estable.

Precisamente por todos estos conceptos resulta tan práctico y adecuado el empleo del bicarbonato sódico en la separación de la base libre a partir del clorhidrato, puesto que ello ocurre, naturalmente, con desprendimiento de anhídrido carbónico, que arrastra al aire contenido en toda la masa líquida, creando así un medio inerte a la oxidación; pero, además, dicho desprendimiento se efectúa con la absorción de calor correspondiente a la descomposición del bicarbonato sódico en medio ácido. Del conjunto de estos factores deriva pues, indudablemente, el efecto inhibitor que determina el bicarbonato sódico frente a la tendencia a la resinificación del 2-amino-4-metiltiazol.

Es preciso huir, por lo tanto, en los tratamientos y manejo del producto, de toda clase de medios que tiendan a crear espuma o emulsiones espumosas, con aire interpuesto; por esto en el efecto resinificante que ejercen los álcalis, debe intervenir también dicha acción.

El 2-amino-4-metiltiazol es por completo insensible a la acción del carbónico, así como a la de la luz solar, directamente, en ausencia de aire y de la humedad susceptible de retener el producto. En tales condiciones se muestra bastante estable durante unos dos días, al cabo de los cuales se observa la aparición de un matiz ligeramente rojizo, que progresa con gran lentitud. En cambio, operando en disolución etérea al 50 por ciento, previamente desecada con cloruro cálcico escoriforme, no hemos observado modificaciones apreciables en el aminometiltiazol contenido, aun después de diez días de exposición a la luz solar directa, en ausencia de aire. Empleado dicho aminometiltiazol en una condensación con el cloruro del ácido acetilsulfanílico, dió igual resultado que otras porciones del mismo producto no sometidas a la acción de la luz solar. Consecuencia: las disoluciones etéreas del aminometiltiazol, una vez desecadas con cloruro cálcico, pueden conservarse durante varios días en ausencia de aire y de humedad, sin inconveniente alguno; detalle este muy interesante, conforme habrá ocasión de observar en pági-

nas sucesivas. Dichas disoluciones, cuando el producto es puro, son de color netamente amarillo canario, pudiendo aceptarse como buenas, aun cuando presenten un ligero dicroismo rojizo por reflexión, mas no por transparencia.

El 2-amino-4-metiltiazol resultante de la evaporación a sequedad de las disoluciones etéreas, obtenidas según nuestra técnica, es un aceite transparente, de color amarillo rojizo claro, que cristaliza puro después de prolongada permanencia en un desecador sobre ácido sulfúrico en atmósfera inerte, previa expulsión del aire del desecador con una corriente de nitrógeno puro y seco, o de carbónico en las mismas condiciones.

Destilado a presión reducida en atmósfera inerte idéntica, o sea mediante entrada de nitrógeno o de carbónico a través del tubo capilar del matraz de destilación, previa expulsión del aire de todo el aparato, se elimina al principio cierta exigua cantidad de éter y pasa luego el producto a 118°/8 mm., sin descomposición, resinificación o cambio de color algunos. En tales condiciones cristaliza incluso en el mismo colector, formando diminutas láminas prismáticas, que funden netamente a 42°, conforme hemos indicado en páginas anteriores. La presencia de cantidades mínimas del polvo rojizo amorfo, de elevada temperatura de reblandecimiento, ya mencionado al ocuparnos de la oxidación del producto, hace impreciso dicho punto de fusión, con tendencia a error de apreciación por exceso, bastando en tal sentido, a nuestro modo de ver, la tenue capa amorfa que indudablemente se ha de formar sobre la superficie de las láminas cristalinas, por efecto inicial de la oxidación, aun bajo la acción de indicios de aire, sobre todo si es simultánea con la del calor, cual ocurre en la destilación a presión reducida, sin las precauciones expuestas.

Las disoluciones etéreas del 2-amino-4-metiltiazol, no absolutamente amarillas y transparentes por resinificación parcial del producto, pueden purificarse mediante tratamiento con carbón decolorante por agitación a la temperatura ambiente, seguida de filtración, a pesar de operarse en medio etéreo.

El producto es prácticamente insoluble en el agua fría y algo soluble en la caliente. Es miscible en todas proporciones con el éter, la acetona y la piridina absolutas; en cambio, es poco soluble en el benceno, aun a ebullición.

El ácido clorhídrico diluido y el concentrado le disuelven lentamente, transformándolo en clorhidrato, al que le aplicaremos su denominación sinónima de clorhidrato de 4-metil-2-tiazilamina, preferentemente a la de 2-amino-4-metiltiazol empleada hasta aquí, a los simples efectos de pura precisión literaria con fines de redacción.

Propiedades del clorhidrato de 4-metil-2-tiazilamina. — El clorhidrato de 4-metil-2-tiazilamina es un polvo cristalino, de color amarillo pálido, totalmente insoluble en éter; pero algo soluble en acetona. Punto de fusión del producto: 169°-170°.

Es muy soluble en el agua, con la que debe formar probablemente un hidrato que funde alrededor de los cien grados y es de perfecto aspecto cristalino. Tras larga permanencia en el desecador al vacío sobre ácido sulfúrico pierde agua en cantidad del orden de un mol y funde entonces a 169°-170°.

En disolución acuosa es bastante estable, pudiéndosele recuperar sin descomposición notable, por evaporación a sequedad al baño maría. Calentado a ebullición a reflujo se descompone lenta, pero apreciablemente, por cambio de coloración.

Las disoluciones acuosas del producto puro, son de color amarillo-verdoso pálido. Cuando se descompone van virando al amarillo rojizo más o menos intenso, o al franco color salmón, actuando enérgicamente en tales condiciones a la simple temperatura ambiente el carbón decolorante, hasta el extremo de ser suficiente al efecto la sola agitación con carbón durante unos veinte minutos, seguida de filtración, para devolver a sus disoluciones el color amarillo-verdoso característico de las correspondientes al producto puro. Evaporadas las mismas a sequedad, a baja temperatura (presión reducida), se obtiene el producto cristalizado, purísimo.

El clorhidrato procedente de evaporar a sequedad las disoluciones resultantes de la reacción entre la monocloroacetona y la tiourea, es un polvo cristalino, más o menos suelto y coloreado en amarillo claro u oscuro, según la temperatura a que se haya efectuado la evaporación a sequedad dentro de las condiciones expuestas. Todo clorhidrato coloreado en rojo franco, es producto muy alterado.

Las disoluciones saturadas a la temperatura ambiente, muestran un pH = 3, pero no inferior, al papel indicador universal Merck, y colorean en rojo el papel de anaranjado de metilo (pH = 3,1-4,4); el pH del medio aumenta con la dilución.

Como consecuencia de cuanto antecede, se comprenderá con facilidad que la transformación en clorhidrato constituye el camino más adecuado, aparte de la destilación a presión reducida, para la purificación y aprovechamiento de todo aminometiltiazol alterado, de baja calidad. El clorhidrato es, además, perfecta y fácilmente recrystalizable en agua, o aun mejor en medio hidroalcohólico o hidroacetónico, para concentrar al baño maría en tal caso las disoluciones correspondientes; si bien no es la recrystalización un método de purificación imprescindible del clorhidrato, bastando a tal fin la simple acción del carbón de-

colorante sobre el producto en disolución, a la temperatura ambiente, conforme ya lo hemos hecho constar en párrafos precedentes.

El clorhidrato cristalizado es bastante estable y se conserva, por lo tanto, sin dificultad, sobre todo al abrigo de la acción de la luz, hasta el extremo de que el ideal, especialmente al destinarlo a operaciones de tipo industrial, es la evaporación directa a sequedad, a presión reducida, de la disolución bruta resultante del proceso de obtención del producto, una vez tratada con carbón decolorante, que queda así en forma de masa cristalina muy pura y, por lo tanto, de calidad constante, con un contenido mínimo de humedad y de clorhídrico libre y susceptible de descomposición inmediata por el bicarbonato sódico en cualquier momento conveniente, para la liberación de la base.

Disponiendo de un clorhidrato de suficiente pureza, cuyas disoluciones acuosas deben ser siempre francamente coloreadas en amarillo pálido, sin matiz alguno rojizo o asalmonado, al igual que el mismo producto cristalizado a disolver, puede efectuarse su descomposición mediante el bicarbonato sódico empleando un volumen mínimo de agua, sin inconveniente alguno, o sea trabajando con una disolución saturada de clorhidrato en agua, en la que quede la mayoría del producto sin disolver. De este modo es posible efectuar todos los tratamientos siguientes manejando volúmenes mínimos de masa líquida, con evidente ventaja y comodidad en la realización de las operaciones correspondientes.

Aunque la evaporación a sequedad, a presión reducida, no es una técnica imprescindible para la buena marcha de esta fase de la fabricación, con tal de observar rigurosamente las normas generales expuestas y de evitar, en especial, sobre calentamientos del clorhidrato de metiltiazilamina, durante cualquiera de las operaciones que comprende su proceso de obtención, es siempre, sin embargo, mucho más ventajoso efectuarla a presión reducida, en escala industrial, creyendo inútil insistir sobre el particular, dada su evidencia.

Si bien no es en realidad necesario partir del clorhidrato de metiltiazilamina cristalizado para la obtención de la base libre, ya que de acuerdo con lo expuesto en este trabajo puede emplearse al efecto la disolución bruta resultante de la reacción entre la tiourea y la monocloroacetona, o sea suprimiendo el proceso de evaporación a sequedad, al baño maría, consideramos sin embargo muy conveniente, sobre todo con miras a la producción en escala industrial, no suprimir esta operación, pues la obtención del clorhidrato de metiltiazilamina cristalizado ofrece las siguientes ventajas indiscutibles:

- 1.ª Se conserva inalterado durante mucho tiempo (no hemos observado variación alguna apreciable en la calidad de muestras de esta

substancia, aun después de seis meses de haber sido obtenidas; pero si transcurridos dos años), sobre todo si ello se efectúa hallándose el producto bien acondicionado en envases o recipientes adecuados, con cierre hermético para protegerlo de la acción del aire y de la luz, por ser, posiblemente, atacable por el oxígeno del aire y hallarse favorecida su oxidación bajo la acción de la luz.

Si bien esto último no lo hemos podido comprobar debidamente, juzgamos interesante estudiar la acción indicada (por ejemplo acelerándola mediante irradiación con la luz ultravioletada), para saber hasta qué punto sería la misma capaz de resultar perjudicial, a fin de ahorrar después la adopción de precauciones innecesarias, siempre muy engorrosas, durante los procesos de fabricación y envasado del producto.

2.^a Permite separar esta primera fase de la fabricación, de todas las demás que la misma comprende y efectuarla, por lo tanto, con absoluta independencia, como la de cualquier otra primera materia indispensable.

3.^a Es posible establecer así, además, una vigilancia rigurosa de la marcha de la fabricación y atender convenientemente a las variaciones en el consumo de primeras materias, contando siempre con reservas suficientes de clorhidrato de metiltiazilamina y de cloruro del ácido acetilsulfanílico recristalizado en benceno, también éste susceptible de conservación en perfecto estado, debidamente acondicionado, conforme será objeto de atención más adelante.

4.^a Habida cuenta de la alterabilidad tan considerable del aminometiltiazol, resalta todavía más, en nuestro concepto, la conveniencia de adoptar la fabricación del clorhidrato de metiltiazilamina cristalizado, como norma práctica fundamental.

SEGUNDA PARTE

Síntesis del 2-acetilsulfanilamido-4-metiltiazol

Siguiendo la orientación que nos hemos trazado en la introducción de este trabajo, vamos a referirnos tan sólo brevemente a los resultados obtenidos al ensayar las técnicas de síntesis del 2-acetilsulfanilamido-4-metiltiazol, descritas en la literatura y patentes, o al aplicar a la síntesis del mismo las restantes de tipo general para la obtención de los derivados sulfanilamídicos similares.

Y un hecho curioso pudimos observar, de importancia esencialmente fundamental en la síntesis de dicho compuesto, no citado ni aludido en la literatura y patentes; pero que motiva constituya tal síntesis, en nuestro concepto, un caso especial y único dentro del grupo de estas combinaciones, a saber: el agua, aun en cantidades mínimas, determina un efecto inhibitor poderosísimo en las condensaciones entre el cloruro del ácido acetilsulfanílico y el 2-amino-4-metiltiazol, desviándose el proceso de formación del compuesto acetilado correspondiente en el sentido de no realizarse o de adquirir importancia secundaria con relación a los de formación de sulfanilato de metiltiazilamonio o de ácido sulfanílico, según los casos, de tal modo que mientras son perfectamente posibles las condensaciones en medio acuoso total entre el 2-aminotiazol o la 2-aminopiridina y el indicado cloruro de ácido, no se aprecia en cambio reacción positiva alguna con el 2-amino-4-metiltiazol.

El clorhidrato de 2-aminopiridina en disolución acuosa, lo hemos condensado sin dificultad con el cloruro del ácido acetilsulfanílico bruto, o sea recién obtenido precipitado en agua, previa clorosulfonación de la acetanilida, después de convenientemente lavado y prensado. La marcha del proceso no puede ser más sencilla, bastando tan sólo al efecto la simple y cuidadosa adición de carbonato sódico en substancia sobre una suspensión, en dicha disolución, del cloruro de ácido, mantenida por agitación enérgica y operando a la temperatura ambiente. Igual resultado positivo se obtiene con el clorhidrato de

2-tiazilamina (82), empleándose en ambos casos un mol del clorhidrato respectivo por cada dos moles de cloruro de ácido.

Ensayado en idénticas condiciones el clorhidrato de 4-metil-2-tiazilamina, se separa una masa análoga a la de resinificación del aminometiltiazol bajo la acción del carbonato sódico, difícil de desdoblar; pero que contiene bastante cantidad de cloruro de ácido parcialmente descompuesto.

Repetido el mismo ensayo sustituyendo el carbonato por bicarbonato sódico, para operar bajo capa etérea, va pasando al éter el 2-amino-4-metiltiazol inalterado, separándose así de gran parte de la masa inicial del cloruro de ácido. Las condensaciones precedentes marchan perfectamente en cambio, al sustituir el carbonato por el bicarbonato sódico; conduciendo sin embargo a la formación de derivados acetilsulfanilamídicos de calidad idéntica, dada la lógica cantidad de ácido sulfanílico que contienen; por cuya razón y por el consumo inútil de cloruro de ácido que ello representa (si se trabaja con cantidades equimoleculares queda por lo menos la mitad de la amina heterocíclica inalterada, contribuyendo a impurificar todavía más el producto de la reacción), se trata de técnicas de escaso o nulo interés práctico, en nuestro concepto, con la agravante de efectuarse dicho gasto inútil de cloruro de ácido en condiciones de difícil recuperación de producto hidrolizado para su adecuada revalorización en cualquier forma. Sin embargo, aplicadas las mismas al caso presente, como término de comparación, tienen un valor positivo evidente.

Por todo lo expuesto, llegamos a la conclusión de la conveniencia de ensayar la condensación del aminometiltiazol (o metiltiazilamina, en su otra denominación sinónima), con el cloruro del ácido acetilsulfanílico, operando en otras condiciones de mayor pulcritud y garantía, mediante el empleo de dicho cloruro de ácido debidamente recristalizado en benceno, teniendo en cuenta las observaciones de S. SMILES y JESSIE STEWART (83).

Cloruro del ácido acetilsulfanílico. — Dada la orientación adoptada desde la iniciación de estas páginas, no vamos pues a ocuparnos de la clorosulfonación de la acetanilida, por constituir el método corriente de obtención del cloruro del ácido acetilsulfanílico, aludido ya en las consideraciones previas del presente capítulo. Además, la técnica de S. SMILES y JESSIE STEWART para la síntesis del mismo es perfecta, aún traducida a proporciones industriales, por cuyas razones sólo hemos de añadir algunos detalles de interés, referentes a su purificación mediante recristalización en benceno, que desde luego es el disolvente más adecuado al efecto, dada la buena conservación del

producto, por la forma y tamaño de los cristales, de acuerdo con los autores de referencia.

Como característica de pureza, aparte del punto de fusión, una muestra de cloruro de ácido acetilsulfanílico debe disolverse en acetona o éter, sin enturbiamiento alguno (presencia de ácido sulfanílico); ensayo éste rápido, sencillo y práctico, sobre todo como norma aplicable a la producción y empleo de dicho cloruro de ácido en escala industrial.

Conforme indican textualmente SMILES y STEWART, «la purificación es la parte más delicada de la operación. Es preciso abstenerse de calentar el producto, so pena de descomposición excesiva, mientras todavía contenga agua. Dada la débil solubilidad del cloruro en el benceno, no se deben hacer cristalizar más que pequeñas cantidades a la vez. El producto bruto se conserva mal y debe utilizarse inmediatamente. Después de su recrystalización, es posible conservarlo indefinidamente.»

Por lo tanto era preciso resolver la cristalización del producto de modo seguro, cómodo y práctico, no sólo con miras a la desecación del mismo, sino también a la técnica de su cristalización con recuperación del benceno, en condiciones de sucesivo empleo como disolvente.

Y a tal fin aplicamos con pleno éxito las enérgicas propiedades deshidratantes del cloruro de acetilo, obtenido fácilmente por cloruración del ácido acético mediante el cloruro de sulfurilo procedente de destilar en presencia de sales mercurícas el mismo ácido clorosulfónico (84), que empleábamos para la clorosulfonación de la acetanilida; o bien mediante este último directamente, pero recién purificado por destilación (85).

Elegimos precisamente dicho cloruro de ácido, porque agregado al benceno en ligero exceso sobre el contenido aproximado de humedad del cloruro del ácido acetilsulfanílico bruto a purificar por cristalización, combinaba toda el agua presente en forma de ácido acético y ejercía además, junto con este último, en el sistema benceno-cloruro de acetilo-ácido acético-cloruro del ácido acetilsulfanílico, un evidente efecto protector, antidesacetilante, del grupo acetilo del cloruro del ácido acetilsulfanílico, por acción de masa, durante el proceso completo de disolución y cristalización del mismo, en perfectas condiciones de absoluta garantía de ausencia de humedad.

La recuperación del benceno la efectuábamos destilándolo sobre cal viva finamente desmenuzada, o incluso mediante simple filtración, previa agitación con la cal, que eliminaba todas las posibles impurezas presentes, quedando así también en perfectas condiciones de sucesivo empleo.

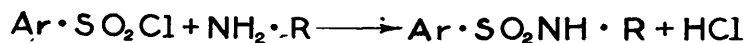
La purificación y desecación del benceno por destilación en presencia de cal viva, es una técnica perfectamente adaptable a la práctica industrial, como se comprenderá; mas no así, en cambio, la de agitarlo con cal y filtración, dado el gran engorro de tales operaciones respecto a la primera.

Tampoco la deshidratación con cloruro de acetilo y cristalización simultáneas son prácticas recomendables, por lo caras y molestas, en plan de producción industrial, a cuyos fines se hallan plenamente indicados procedimientos de desecación corrientes y de cristalización por extracción con recuperación de disolvente, que han de ser objeto de atención más adelante.

Del mismo modo que hemos aplicado con pleno éxito las técnicas de referencia a la práctica preparatoria de laboratorio, nos ha dado un resultado magnífico la conservación del cloruro del ácido acetilsulfanílico cristalizado, en un desecador a la presión ordinaria, sobre cal viva desmenuzada en trozos pequeños.

Tal norma, que no la hemos visto citada, ni aludida en la literatura, es igualmente excelente en otros casos similares, como por ejemplo en la conservación del cloruro de aluminio anhidro para síntesis. Todo el que tenemos en nuestro laboratorio se conserva indefinidamente en tales condiciones, sin necesidad de presión reducida alguna; quedando así eliminados por completo los riesgos de pérdida de actividad por hidratación del producto y los no menos interesantes de estallido de los frascos o tubos de vidrio que lo contienen, tan frecuentes en los laboratorios de Química Orgánica.

Ensayos de obtención del acetilsulfanilamidometiltiazol. — Seleccionamos los que constan en la literatura y patentes consultadas, todos ellos carentes en absoluto de interés para una práctica industrial o incluso conduciendo a resultados negativos u oscuros, no obstante tratarse de métodos corrientes de obtención de amidas primarias monosustituidas (86), fundados generalmente en efectuar el proceso:



operando en medio acuoso o anhidro y mediante el empleo de los siguientes agentes de condensación como fijadores del clorhídrico desprendido en la reacción: a) la misma amina a condensar; b) aminas terciarias alifáticas o heterocíclicas, y c) bicarbonatos o carbonatos alcalinos.

A continuación exponemos brevemente los resultados que estimamos más demostrativos de la serie de ensayos que efectuamos en distintas condiciones experimentales y que a primera vista ofrecían, en

nuestro concepto, mayores posibilidades de aplicación práctica industrial.

a) **Condensación empleando dos moles de metiltiazilamina por cada mol de cloruro del ácido acetilsulfanílico.** — Operando a la temperatura de 70°, en tolueno o benceno absolutos (87), mediante calefacción en baño de agua y agitación de la mezcla, se aglomeran el cloruro de ácido y la metiltiazilamina, muy poco solubles en tales condiciones, formando ambos una pasta con inclusiones de cristales de cloruro de ácido inalterado en su masa, cuyo aspecto no varía aun después de largo tiempo de duración de la operación. Por maceración a fondo de la pasta con agua fría—que debía disolver todo el clorhidrato de metiltiazilamina formado como consecuencia del desprendimiento de clorhídrico durante el proceso—, seguido de filtración y evaporación a sequedad a presión reducida, de la masa acuosa resultante, deja un escaso residuo amorfo; tratado éste con bicarbonato sódico bajo capa etérea, no se observa una formación adecuada de metiltiazilamina. Además, la pasta de referencia es de tan difícil desdoblamiento que careció totalmente de interés su estudio para nuestro objeto.

La práctica de todo este proceso, sustituyendo el benceno o tolueno por agua, se halla patentada (88); pero nada hemos de añadir sobre el particular a lo expuesto, dados los resultados negativos similares que se obtienen, si bien con la diferencia lógica favorable de constituir el agua un medio en el que el clorhidrato que se forma es soluble. Tales resultados cabía esperarlos después de efectuados los ensayos expuestos en páginas precedentes, a partir de la metiltiazilamina formada por sucesiva descomposición de su clorhidrato, mediante una conveniente adición de carbonato o bicarbonato sódicos.

Repitiendo el mismo ensayo descrito precedentemente, para efectuarlo tan sólo en benceno absoluto; pero con la diferencia de operar mediante calefacción a reflujo, se observa una agitación mucho más enérgica y regular de la mezcla reaccionante, con intenso desprendimiento de gas clorhídrico por el tubo de cloruro cálcico anhidro adaptado al extremo del refrigerante de reflujo, mientras las porciones de pasta reaccionante procedentes de la aglomeración inicial del cloruro de ácido todavía no disuelto con la metiltiazilamina, van recubriéndose de una capa aislante de clorhidrato insoluble, cesando paulatina y rápidamente el desprendimiento de clorhídrico gaseoso y todo otro síntoma de actividad.

Si se agrega lentamente la metiltiazilamina sobre la disolución del cloruro de ácido en benceno, mantenida en ebullición en idénticas condiciones, no se observa desprendimiento alguno de gas clorhídrico por el extremo del refrigerante; pero ocurre también la misma for-

mación de la capa protectora insoluble de clorhidrato de metiltiazilamina, perfectamente recuperable en gran parte por maceración a fondo de las masas amorfas obtenidas, al tratarlas del modo ya descrito.

El desprendimiento de clorhídrico gaseoso por el tubo de cloruro cálcico del extremo del refrigerante de reflujo, lo interpretamos en el sentido de realizarse el proceso de formación del acetilsulfanilamidometiltiazol, que cesa poco a poco, a medida del crecimiento y extensión de la capa de clorhidrato de metiltiazilamina insoluble protectora, hasta que queda interrumpido bruscamente, cuando todas las porciones de masa reaccionante se hallan recubiertas, separándose así del sistema.

En cuanto al desprendimiento gaseoso en sí, lo interpretamos como una prueba más del hecho — ya mencionado durante el curso de este trabajo —, de la escasa actividad reaccionante de la metiltiazilamina frente al clorhídrico; conforme lo demuestra la ausencia de todo desprendimiento cuando se elimina la posibilidad de aglomeración de la amina con el cloruro de ácido, al añadirla lentamente sobre la disolución bencénica del cloruro de ácido, operando, por lo tanto, en medio más homogéneo.

Si se produce dicha aglomeración, es evidente que debido a la consistencia aceitosa de la metiltiazilamina, bastarán muy pequeñas cantidades de la misma para impregnar en forma de gran capa superficial las caras de los cristales de toda la masa cristalina de cloruro de ácido inalterado, que no ha tenido tiempo suficiente para disolverse en el benceno. Existirá pues una gran diferencia de magnitud entre ambas masas en contacto, favorecida, además, por la exigua solubilidad de la metiltiazilamina en el benceno a ebullición, respecto a la del cloruro de ácido en las mismas condiciones.

De todo lo cual ha de resultar una evidente diferencia entre las cantidades de clorhídrico desprendido por unidad de tiempo y la capacidad de fijación del mismo por la metiltiazilamina al combinarse ésta simultáneamente con el cloruro de ácido en condiciones nada favorables a la difusión de las moléculas reaccionantes.

En cambio al agregar con lentitud la metiltiazilamina sobre la disolución bencénica del cloruro de ácido a ebullición, tanto si se forma el producto de la reacción normal como el clorhidrato de la amina que resulta simultáneamente, son ambos insolubles; con lo cual se separarán como es lógico del sistema, conduciendo a la masa resinosa observada, compuesta por una mezcla de los dos productos y sin posibilidad evidente de desprendimiento alguno de clorhídrico gaseoso.

Decantada la disolución bencénica aun caliente y lavada dicha masa resinosa con benceno, fué removida a fondo con agua caliente para

reblandecerla y extraerle así todo el clorhidrato posible, y seguidamente con ácido clorhídrico, diluido en frío, para eliminarle la metiltiazilamina residual que se fué separando del sistema recubierta por la capa aislante de clorhidrato durante el proceso. Al fin quedó un residuo pulverulento, de color pardo amarillento, después de repetidos lavados con agua.

Machacado este residuo con sosa cáustica diluida (normal) en agua fría, se disolvió en su mayor parte y dejó una masa pulverulenta, muy poco soluble, coloreada en amarillo pálido, que después de lavarla varias veces con agua y de permanecer en un desecador al vacío sobre ácido sulfúrico, fundió a 239-248°. Disuelta en el alcohol acuoso para tratarla con carbón decolorante, filtrar en caliente y concentrar, cristalizó en forma de agujas prismáticas incoloras, que recrystalizadas dos veces más hasta punto de fusión constante, lo hicieron a 257-259°. El punto de fusión del acetilsulfanilamidometiltiazol que figura en la literatura es de 259°, según K. A. JENSEN y TH. THORSTEINSSON (89) y de 259-260°, según RUSSELL J. FOSBINDER y L. A. WALTER (90).

La disolución alcalina resultante del tratamiento del residuo inicial, la sometimos en caliente a la acción del carbón decolorante, agitando sobre un baño maría de vapor, para filtrar, enfriar y acidularla, previa neutralización, con lo que se formó un precipitado insoluble, de color pardo amarillento y aspecto pulverulento. Tratado con bastante agua a ebullición, cristalizó por enfriamiento en forma de diminutas láminas prismáticas pardo amarillentas, de punto de fusión muy oscuro, pero superior a los 268°. Punto de fusión mixto con ácido sulfanílico puro: lo hizo con descomposición a temperatura superior a los 273°. Punto de fusión del ácido sulfanílico: se carboniza a 280°.

Neutralizadas con bicarbonato sódico las aguas madres de formación del precipitado insoluble de referencia, se separó una masa pastosa poco abundante, fuertemente coloreada en pardo amarillento, que no fué estudiada.

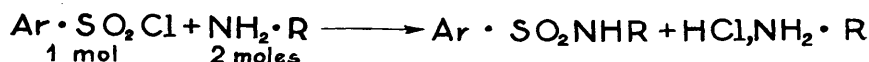
Las aguas de lavado en frío iniciales de extracción del clorhidrato, evaporadas a sequedad a presión reducida, previa filtración y tratamiento en frío con carbón decolorante, dejaron un residuo de clorhidrato de metiltiazilamina.

La disolución clorhídrica resultante al eliminar la metiltiazilamina inalterada del producto de la reacción, neutralizada con bicarbonato sódico bajo capa etérea, separó bastante cantidad de dicha amina; pero muy coloreada en amarillo rojizo. Alcalinizada fuertemente con sosa cáustica la capa acuosa inferior, no se observó formación alguna de resinas.

Los hechos expuestos permiten deducir que en el caso presente se

realizó parcialmente el proceso normal de formación del acetilsulfanilamidometiltiazol, junto al secundario de descomposición del cloruro del ácido acetilsulfanílico que conduce al ácido sulfanílico, por hidrólisis total simultánea de los grupos cloruro de ácido y acetilo de la molécula.

Ahora bien, el proceso de condensación normal entre el cloruro del ácido acetilsulfanílico y la metiltiazilamina ocurre sin formación de agua:



¿Cómo, pues, explicar la presencia del ácido sulfanílico en el producto de la reacción?

Bajo este aspecto cabría pensar, sin embargo, que en la masa inicialmente separada durante el proceso se hallara retenida cierta cantidad de cloruro de ácido de impregnación, teniendo en cuenta que la misma se formó en el seno de la disolución bencénica de dicho cloruro, calentada a ebullición. Pero aparte de que ello no podría conducir en todo caso más que a la presencia de mínimas cantidades de ácido acetilsulfanílico — ya que la posible acción desacetilante ejercida por los álcalis en disolución acuosa muy diluida al tratar en frío el indicado ácido y sus derivados es también mínima —, fué lavada con benceno la masa resinosa de referencia, después de separada de la disolución bencénica del cloruro del ácido acetilsulfanílico aún caliente, según se recordará; con lo cual quedó prácticamente eliminada toda posibilidad de impurificación de la misma por cloruro de ácido residual inalterado.

La explicación lógica, en nuestro concepto, es la dificultad práctica de eliminar en absoluto toda posibilidad de ingreso de humedad procedente del ambiente exterior, en las condiciones del proceso; dificultad idéntica a la señalada por SMILES y STEWART en la purificación del cloruro del ácido acetilsulfanílico por cristalización en benceno y de la que ya nos hemos ocupado en páginas precedentes al referirnos concretamente a la técnica de ambos autores perfeccionada por nosotros. Basta considerar al efecto la gran diferencia existente entre los respectivos pesos moleculares del agua y de dicho cloruro de ácido, a fin de comprender que sean suficientes cantidades mínimas de agua en la hidrólisis total del indicado cloruro, para determinar la formación de una cantidad en peso mucho mayor de ácido sulfanílico; proceso éste muy rápido a la temperatura de ebullición del benceno, resultando además favorecida la hidrólisis del grupo acetilo por la fuerte acidez del medio, debida al clorhídrico formado. Tan fuerte acidez es lógico que deter-

mine un efecto inhibitor, sobre el estabilizador del grupo acetilo capaz de ejercer por acción de masa el ácido acético resultante simultáneamente; todo lo cual ha de conducir a la formación de ácido sulfanílico y no, en cambio, a la de ácido acetilsulfanílico, de acuerdo con los hechos observados experimentalmente.

En vista de todos estos resultados, ensayamos la práctica del proceso efectuándolo en un aparato de extracción continua, perfeccionando así la misma técnica empleada hace años por nosotros con pleno éxito (91), y gracias a la cual nos fué posible preparar fácilmente los 1-aril-2,3-difenilindenoles mediante reacción de la 2,3-difenilindona —substancia muy poco soluble en éter—, con los magnesianos correspondientes, obteniendo rendimientos magníficos.

Siempre que se presente el caso de hacer reaccionar con otra una substancia muy poco soluble en el disolvente común a ambas, se impone, en nuestro concepto, la adición lenta y continuada de la misma sobre la mezcla formada por la disolución de la primera y el producto de la reacción, que puede ser o no soluble. Gracias a tal proceder desaparecen como es lógico los inconvenientes derivados de la falta de difusibilidad de las moléculas reaccionantes por excesiva heterogeneidad del medio, en favor del desarrollo normal del proceso correspondiente; mayormente al mantenerse así entre límites casi constantes el volumen del disolvente, operando en la forma que lo hicimos en el trabajo de referencia.

Los aparatos, tanto industriales como de laboratorio, más adecuados para la realización de dicho cometido, no son, según será fácil comprender, los de extracción continua sujeta a interrupciones por obstrucción del sifón, tipo sohxlet, sino en cambio, los de funcionamiento más rápido, seguro y regular, tipo kumagawa, frecuentemente empleados por nosotros, incluso en la misma síntesis de los 1-aril-2,3-difenilindenoles, que efectuamos con posterioridad, trabajando en otra dirección (92).

La aplicación del procedimiento de extracción continua a la práctica de la síntesis del acetilsulfanilamidometiltiazol, tropezaba con el inconveniente de la escasísima solubilidad de la metiltiazilamina en el benceno y con el no menor de su bajo punto de fusión, que eliminaba toda posibilidad de adición de la misma por extracción sobre el cloruro del ácido acetilsulfanílico disuelto en un gran volumen de benceno en ebullición, o bien de adición simultánea de ambos sobre el benceno por extracción independiente, mediante un aparato doble de extracción continua con llaves de paso de vapores ascendentes para velocidad de reflujo regulable.

Ensayamos, sin embargo, dicha síntesis, introduciendo el cloruro del

los compuestos de adición entre la trimetilamina y los cloruros de arilsulfonilo, observada por VORLÄNDER y NOLTE, antes mencionados, en el sentido de otra prueba más de la falta de actividad reaccionante de la metiltiazilamina frente al cloruro del ácido acetilsulfanílico. En cambio el mismo tipo de condensación partiendo de otras aminas heterocíclicas similares se halla protegido por patentes (97). La trimetilamina nos era precisa, además, para su empleo en trabajos que efectuamos en otra dirección (98).

Como consecuencia de lo expuesto, ensayamos la práctica de dicha condensación en presencia de piridina, que ofrecía la ventaja de una menor estabilidad de los compuestos de adición correspondientes, junto a la posibilidad de su obtención en cantidad, por deshidratación previa y destilación de las bases pirídicas procedentes del tratamiento del alquitrán de hulla, que es a donde nos vimos obligados a recurrir para nuestros ensayos, dada la falta de piridina absoluta con que tropezámos.

Las bases pirídicas utilizadas por nosotros contenían siempre una gran cantidad de agua (20 a 30 por ciento aproximadamente) y procedían del aprovechamiento de subproductos del alquitrán de fábricas de gas.

Para deshidratarlas las agitábamos varias veces con un 25 por ciento aproximado de sosa cáustica comercial en trozos, a fin de someterlas a la destilación fraccionada en presencia de trozos de potasa cáustica y al abrigo de la humedad del aire ambiente, o sea según la técnica corriente.

Recogíamos la fracción que pasaba entre 114-118°/760 mm., para redestilarla del mismo modo y obtener finalmente una fracción, cuya temperatura de ebullición se hallaba comprendida entre 115-116°/760 mm. De algunas bases pirídicas que se nos suministraron, fué imposible separar dicha fracción, dado su escaso contenido en ella, debido probablemente a la baja calidad del carbón original. Era, pues, fundamental, no aprovechar más fracción que la indicada, toda vez que de no proceder cuidadosamente en la rectificación de la misma, conducía a la formación de productos muy coloreados en azul violeta, sin resultados satisfactorios, al emplearla como agente de condensación en la síntesis que nos ocupa.

La piridina así obtenida, fué siempre redestilada sobre potasa cáustica antes de su empleo inmediato en cada ensayo, e incluso, algunas veces, sobre óxido de bario Merck, purísimo (99) y operando constantemente al abrigo de la humedad, con todas las precauciones posibles.

La acetona que utilizamos como disolvente en varios ensayos, procedía de la misma fracción destinada a la obtención de la monoclоро-

acetona. Partíamos siempre de la acetona comercial que se nos suministraba en condiciones de pureza que frecuentemente dejaban bastante que desear y conducían a bajos rendimientos en acetona.

La acetona absoluta destinada a ensayos de condensación, la preparábamos pasando por su combinación bisulfítica, según técnica corriente (100).

Piridina absoluta sin disolvente. — Actuando la misma piridina absoluta de agente de condensación y de disolvente, efectuamos nuestros ensayos siguiendo las normas que se describen en la literatura y patentes (101).

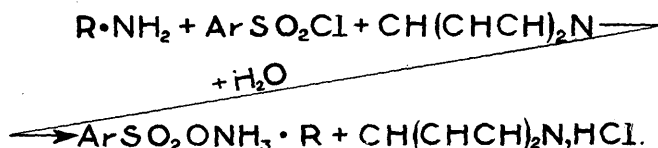
En medio piridínico, el cloruro del ácido acetilsulfanílico y la metiltiazilamina reaccionan bastante intensamente con notable desprendimiento de calor. Sin embargo basta la sola presencia de ligerísimas trazas de humedad para que el proceso de condensación normal no se realice y en su lugar ocurra una formación de acetilsulfanilato de 4-metil-2-tiazilamonio, con rendimiento prácticamente cuantitativo, a diferencia de la 2-aminopiridina y del 2-aminotiazol, que en igualdad de condiciones conducen a los correspondientes derivados acetilsulfanilamídicos.

Así, pues, el rendimiento del proceso normal de formación del 2-acetilsulfanilamido-4-metiltiazol, que en piridina absoluta llega a oscilar alrededor del 56 por ciento en producto puro, según nuestros ensayos, baja rápidamente hasta no realizarse, en presencia de mínimas cantidades de agua, añadida al efecto a la piridina en proporciones aproximadas del 1 al 5 por ciento en volumen.

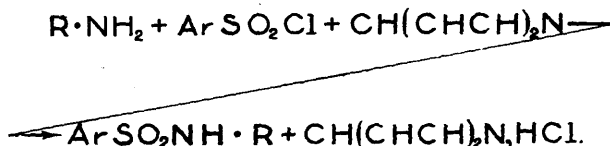
El acetilsulfanilato de 4-metil-2-tiazilamonio fué obtenido por SCHROETER (102), y por SÖLL y STUTZER (103). El punto de fusión del producto: 241-242°, coincide con el del obtenido por nosotros. Punto de fusión del acetilsulfanilamidometiltiazol: 259°. Punto de fusión mixto de ambos: 223-228°.

Además, el producto de la reacción entre el cloruro del ácido y la metiltiazilamina, que en piridina no absolutamente anhidra conduce al acetilsulfanilato de metiltiazilamonio, es soluble en agua (diferencia del acetilsulfanilamidometiltiazol), y por hidrólisis suministra tan sólo ácido sulfanílico.

La formación del acetilsulfanilato de metiltiazilamonio, en piridina acuosa, la interpretamos del modo siguiente:



Y el proceso normal de formación del acetilsulfanilamidometiltiazol ocurre como es sabido del modo expuesto seguidamente, operando en piridina anhidra:



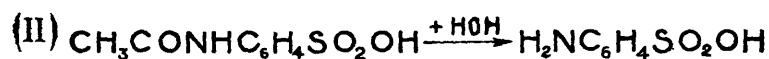
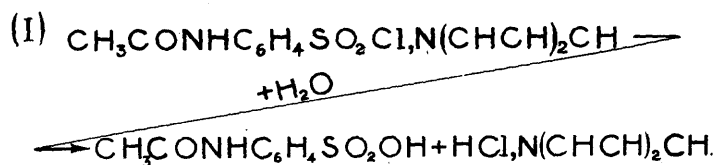
Todo ello ofrece otra prueba más, junto con las ya expuestas en páginas anteriores, de la escasa actividad de la metiltiazilamina.

Piridina absoluta en acetona anhidra. — Efectuamos los ensayos correspondientes operando según las técnicas de K. GANAPATHI (104) y de ROBERT WINTERBOTTOM (105). La marcha del proceso y los resultados que obtuvimos, fueron enteramente análogos a los de los ensayos precedentes en piridina absoluta y sin disolvente, con la única ventaja de un ahorro de piridina, ya que la mayor facilidad de aislamiento final del producto de la reacción en acetona como disolvente, se halla compensada por los inconvenientes del manejo de acetona anhidra.

Tanto si se opera en piridina absoluta como en acetona-piridina, resultan siempre, al tratar en medio acuoso el producto de la reacción, cantidades variables de ácido sulfanílico, junto al acetilsulfanilamidometiltiazol, e independientemente del acetilsulfanilato de metiltiazilamonio presente antes de dicho tratamiento.

Este hecho puede interpretarse, según nuestro criterio, en el sentido de un aumento de la estabilidad del compuesto de adición del cloruro del ácido acetilsulfanílico con la piridina, frente a la pérdida de actividad de la metiltiazilamina presente en la mezcla reaccionante, cuando su concentración en dicha mezcla va disminuyendo a partir de un cierto valor, como consecuencia del acetilsulfanilamidometiltiazol formado. Dicho compuesto de adición suministra bajo la acción del agua el ácido acetilsulfanílico, muy soluble y fácilmente hidrolizable a ácido sulfanílico (109), incluso por la simple acción lenta de la acidez previa debida al clorhidrato de piridina contenido en el agua

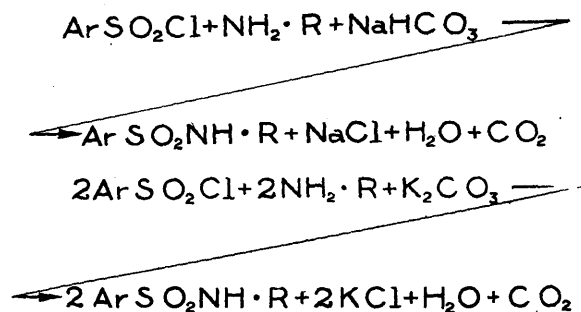
fría, a por la rápida de las disoluciones alcalinas diluídas del tratamiento, también en frío:



Todo lo cual disminuye el interés práctico del empleo de la piridina como agente de condensación en la síntesis del acetilsulfanilamidometiltiazol; cuyo proceso, excesivamente delicado, además, dada la gran hidratabilidad de la piridina y de las mezclas acetona-piridina, carece, pues, de las cualidades convenientes para efectuarlo industrialmente en tales condiciones.

KERESZTY y WOLF (106), obtienen el 2-sulfanilamidotiazol, por descomposición del derivado diacetilsulfanilamídico que según ellos resulta como producto de la reacción entre el cloruro de ácido y la 2-tiazilamina, operando en acetona-dimetilanilina; todo lo cual será objeto de atención especial más adelante, en estas páginas.

c) **Condensación en presencia de bicarbonatos o carbonatos alcalinos.** — La reacción entre los cloruros de ácido y las aminas, que conduce a la formación de amidas, empleando los bicarbonatos o carbonatos alcalinos como agentes de condensación fijadores del hidrácido, ocurre con formación de agua:



Y conforme puede observarse, a igualdad de cantidades iniciales en peso de cloruro de ácido y de amina, se forma la mitad menos de

agua con los carbonatos que con los bicarbonatos, toda vez que estos últimos reaccionan en cantidades equimoleculares con las de cloruro de ácido y de amina, mientras que por cada mol de carbonato se requieren dos moles de cloruro de ácido y otros dos de amina. Por lo tanto la práctica del proceso en presencia de los carbonatos alcalinos ha de resultar más favorable bajo tal aspecto, que la de los bicarbonatos.

Esto empero, la realidad es que las preferencias en la práctica de dichas condensaciones, con fines de síntesis de los derivados acetilsulfanilamídicos como el que nos ocupa, son por el empleo del bicarbonato sódico, según K. TUDA, Z. ITIKAWA y D. So (107) y KERESZTY y WOLF (108).

KERESZTY y WOLF emplean el bicarbonato sódico o el potásico con un disolvente anhidro, por ejemplo la acetona, calentando al baño maría durante dos horas la mezcla reaccionante compuesta de dos moles de cloruro de ácido por cada mol de 2-tiazilamina en la acetona anhidra y el bicarbonato. Recuperan después la acetona por destilación y el residuo lo tratan con agua y desecan al vacío. Se obtiene así según dichos autores el diacetilsulfanilamidotiazol, con rendimiento casi teórico; cuyo producto es insoluble en frío en las disoluciones diluidas de sosa cáustica, a diferencia del derivado monoacetilsulfanilamídico, soluble en tales condiciones.

Respecto al citado derivado diacetilsulfanilamídico, añaden textualmente: «El producto bruto puede cristalizarse por ejemplo del modo siguiente: 10 gr. se disuelven en 100 c. c. de acetona caliente, al 80 por ciento. El producto cristaliza por enfriamiento en agujas que contienen disolvente de cristalización. EL PUNTO DE FUSIÓN NO ES CLARO pues se vuelve el producto moreno hacia los 200° y se descompone a los 260°, aproximadamente. EL PUNTO DE FUSIÓN NO ES CLARO NI AUN DESPUÉS DE VARIAS RECRISTALIZACIONES del producto en acetona. POR HIDRÓLISIS ALCALINA SE ROMPE UN GRUPO ACILAMINOBENCENOSULFÓNICO. Los resultados del análisis CONFIRMAN LO EXPUESTO.»

A igual criterio de formación del indicado derivado diacetilsulfanilamídico responde el empleo de dos moles de cloruro de ácido por cada mol de clorhidrato de la amina a condensar, operando en agua con carbonato o bicarbonato sódicos del modo ya expuesto al principio de esta Segunda Parte del presente capítulo, conforme con los datos que figuran en la cita bibliográfica (82), entonces mencionada.

K. TUDA, Z. ITIKAWA y D. So, condensan igualmente en acetona absoluta y bicarbonato sódico, obteniendo varios derivados acetilsulfanilamídicos y entre ellos el acetilsulfanilamidometiltiazol; PERO OPERAN, EN CAMBIO, CON CANTIDADES EQUIMOLECULARES de cloruro del ácido acetil-

sulfanílico y de las aminas heterocíclicas respectivas. El producto que obtienen finalmente como 2-sulfanilamido-4-metiltiazol funde a 241°, en vez de hacerlo a 237°, que es el correspondiente a dicha especie química; pero de ello ya nos hemos ocupado al principio de la Primera Parte de este capítulo.

A tales efectos nosotros sólo hemos de añadir que, en nuestro caso, el producto difícilmente soluble en frío en las disoluciones diluidas de sosa cáustica (por ejemplo en las normales, a diferencia del ácido sulfanílico muy soluble en idénticas condiciones), corresponde al acetil-sulfanilamidometiltiazol, tanto por su punto de fusión y técnicas operatorias ensayadas, coincidentes conforme se habrá visto en páginas anteriores con los datos de la literatura especial de mayor crédito, como por cuanto se irá deduciendo de lo expuesto más adelante; aparte de que en dicha literatura no hemos hallado mención alguna concreta referente a la existencia de un derivado diacetilsulfanilamídico del 2-amino-4-metiltiazol. Además, lo publicado a este respecto sobre el 2-aminotiazol, que hemos reproducido precedentemente, no puede ser más obscuro y expuesto a error tratándose de una patente.

Por otra parte, la práctica de la condensación en acetona absoluta y bicarbonato sódico, no marcha bien en el caso de la síntesis del acetilsulfanilamidometiltiazol, según nuestros ensayos, toda vez que no se observa un desprendimiento lo suficientemente claro de gas carbónico, comparado con el intenso que ocurre, por ejemplo, al sustituir la metiltiazilamina por la 2-aminopiridina en identidad de condiciones experimentales. En este último caso se obtiene con facilidad la acetil-sulfanilamidopiridina, mientras que en el otro resulta como producto de la reacción una masa amorfa difícil de desdoblar, debido precisamente a la gran cantidad de ácido sulfanílico que se va separando al disgregarla en frío con sosa cáustica diluida (normal), filtrar y acidular el filtrado.

El grupo acetilo del cloruro de ácido, al igual que su halógeno, muy lábiles en presencia del bicarbonato durante el proceso, saltan fácilmente. En cuanto al primero en especial, basta considerar que incluso en disolución acuosa concentrada es inestable el ácido acetilsulfanílico y aun más, si cabe, en medio alcohólico (G. SCHROETER (109)), y también en la acetona probablemente.

El residuo que permanece insoluble como consecuencia de estos tratamientos funde muy mal y no de modo claro, aun después de varias recristalizaciones en alcohol, por encima de los 253°, en vez de hacerlo netamente alrededor de los 258°; prueba evidente de contener un gran exceso de ácido sulfanílico, toda vez que a partir de dicha temperatura va obscureciéndose su color, acabando por descomponerse hacia los 262°.

En vista de tales resultados repetimos los ensayos operando también en presencia de bicarbonato sódico; pero con la variante de substituir la acetona por el éter absoluto, cuyo disolvente hacía posible la práctica del proceso mediante nuestro sistema de extracción continua, dada la circunstancia favorable de la menor solubilidad del cloruro del ácido en el mismo.

Procedimos, por lo tanto, amoldándonos en lo posible a los requisitos previos expuestos al fin del apartado a) de esta Segunda Parte, referente a las condensaciones empleando dos moles de metiltiazilamina por cada mol de cloruro del ácido.

Así, pues, aparte de las ventajas del procedimiento de extracción continua a baja temperatura, que hicimos constar entonces, quedaba además eliminada en el caso presente, o por lo menos reducida a un límite mínimo tratándose de una amina tan poco activa como la metiltiazilamina frente al cloruro del ácido, toda posibilidad de cloruro de ácido en exceso en la mezcla reaccionante, sometido a la acción directa del bicarbonato sódico en presencia del agua resultante del proceso; acción muy notable por cierto, conforme se habrá observado, ya que dadas a su vez las propiedades deshidratantes comunes a todos los cloruros de ácido, no es probable que el cloruro sódico formado tendiera a eliminar agua del sistema, combinándola mediante el hidrato, estable a la temperatura de ebullición del éter: $\text{NaCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (CHRÉTIEN (110)).

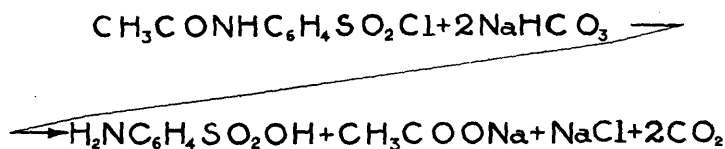
Para una operación partiendo de 23,4 gr (1/10 mol) de cloruro del ácido; 12 gr. (1/10 mol. + ligero exceso) de metiltiazilamina y 25 gr. de bicarbonato sódico en 300 c. c. de éter, procediendo en un extractor de Kumagawa con depósito de extracción provisto de sifón y de filtro de lana de vidrio (hallándose contenido el éter con el bicarbonato y la metiltiazilamina en el matraz del extractor, que era de fondo plano, para aumentar la superficie de contacto del bicarbonato con el medio reaccionante, y de 500 c. c. de capacidad), el tiempo invertido en la extracción completa de todo el cloruro de ácido, calentando a reflujo enérgico, solía oscilar alrededor de dos horas y cuarto, transcurridas las cuales proseguíamos la calefacción a reflujo durante unos tres cuartos de hora más, antes de dar por terminado el proceso.

Trabajando en estas condiciones el rendimiento máximo que logramos alcanzar en producto bruto, poco soluble en frío en la disolución normal de sosa cáustica, fué del 11,7 por ciento del teórico, mostrando un punto de fusión de 252-254° después de recrystalizado dos veces en alcohol acuoso. Punto de fusión mixto con el obtenido operando en benceno mediante la misma metiltiazilamina como agente de condensación: 255-258°. Punto de fusión de dicho producto, después de recrystalizado, conforme se recordará, hasta punto de fusión constante:

257-259°. Punto de fusión del acetilsulfanilamidometiltiazol según la literatura citada: 259°. De la disolución etérea del extractor recuperamos algo de aminometiltiazol parcialmente resinificado.

Unidas y concentradas las aguas madres procedentes de las dos recristalizaciones en alcohol de referencia, se separaron además, en ciertos casos, unas agujas cristalinas incoloras, previo tratamiento con carbón decolorante, cuyo peso, muy variable, no excedía nunca de los seis gramos. Recristalizadas en alcohol acuoso (85 por ciento) a ebullición y determinado su punto de fusión, se reblandecían hacia los 156°, con pérdida de la estructura cristalina indicada (probablemente debido a contener disolvente de cristalización), para oscurecerse al alcanzar los 207-215° y acabar descomponiéndose alrededor de los 270°.

Punto de fusión mixto del producto con ácido sulfanílico puro: se reblandece a 156-163°; empezó a oscurecerse a los 223-228° y se descompuso por encima de los 268°. Este resultado demuestra se trataba en último extremo de cristales de algún solvato impurificados por ácido sulfanílico, mas no en cambio de posibles restos del derivado diacetilsulfanilamídico inicial, que debió formarse según KERESZTY y WOLF (111); pero de cuya improbabilidad ya nos hemos ocupado en páginas precedentes. Tal improbabilidad de formación se halla en perfecta concordancia, al menos en el caso presente, con el hecho fácilmente comprobable, de que todo posible exceso de cloruro de ácido capaz de permanecer inactivo frente a la amina heterocíclica, puede ser transformado mediante el bicarbonato sódico siempre presente en cantidad considerable, del modo siguiente:



Este proceso es, conforme puede observarse, el de simple descomposición total del cloruro del ácido acetilsulfanílico bajo la acción del bicarbonato sódico, fácil de reproducir experimentalmente, sobre todo frente a una ligera cantidad de humedad, con sólo calentar a reflujo una disolución acetónica o etérea del cloruro de ácido en presencia de un exceso de bicarbonato sódico, o sea en las mismas condiciones descritas hasta aquí; pero con la variante de suprimir la metiltiazilamina. Al calentar a reflujo al baño maría el cloruro del ácido acetilsulfanílico así dispuesto, en disolución acetónica o etérea, se observa un lento y regular desprendimiento de gas carbónico en ambos casos, si bien algo

más intenso en el primero que en el segundo, debido sin duda en gran parte al mayor punto de ebullición de la acetona.

Al cabo de seis a ocho horas de calefacción a reflujo, no se nota ya prácticamente desprendimiento alguno de gas carbónico a través del correspondiente pequeño frasco cuenta burbujas con ácido sulfúrico concentrado, inmediatamente unido al extremo superior de cada refrigerante de reflujo en substitución de los respectivos tubos de cloruro cálcico. Dichos tubos, en todos estos ensayos en que se desprende gas carbónico, resultarían inútiles, como se comprenderá, para evitar el ingreso de la humedad ambiente en el interior de los aparatos, caso de un cese eventual de la calefacción a reflujo y con ello del desprendimiento gaseoso, durante el proceso.

El producto de la reacción, coloreado en amarillo pardusco, tratado con 100 c. c. de agua — o sea operando en las mismas condiciones que KERESZTY y WOLF (112), puesto que partimos de 23,4 gr. (1/10 mol). de cloruro del ácido; pero sin la amina heterocíclica, como única variante —, y desecado al vacío, dió una masa pulverulenta también soluble en la sosa cáustica diluída, lo mismo que si dicha masa consistiera en realidad en el derivado monoacetilsulfanilamídico de ambos autores; pero compuesta en cambio, por supuesto, tan sólo de ácido sulfanílico, que conforme es sabido casi no se disuelve en el agua fría.

Todos estos hechos no concuerdan, en nuestro concepto, con la hipótesis de formación de un derivado diacetilsulfanilamídico como producto directo de la reacción entre el cloruro del ácido acetilsulfanílico y la tiazilamina o sus derivados, en las condiciones expuestas, sustentada por los autores de referencia, si bien es cierto que se trata de una patente, cuya circunstancia estimamos debe tenerse muy en cuenta, puesto que, como es sabido, «muchas patentes sirven solamente para acotar una cuestión y son patentes protectoras» (Dr. F. A. HENGLEIN (113)).

Si se considera, además, el hecho de la inestabilidad del bicarbonato sódico en presencia de agua a la temperatura de ebullición del éter y sobradamente, por supuesto, a la de la acetona, que conduce a la formación de carbonato (114), se comprende asimismo la poderosa influencia que ejerce el agua sobre la formación de ácido sulfanílico en estos procesos, así como la posibilidad de que incluso ocurra una hidrólisis parcial del grupo acetilo del propio derivado acetilsulfanilamídico durante los mismos, a medida de su formación y del aumento de la cantidad de agua también formada simultáneamente.

En virtud de cuanto antecede, el producto bruto de la condensación del cloruro del ácido acetilsulfanílico con la metiltiazilamina en las condiciones expuestas, debe consistir en una mezcla compuesta de ácido

sulfanílico—y, con toda seguridad, también de sulfanilato sódico—, y del acetilsulfanilamidometiltiazol, junto con cierta posible cantidad variable del sulfanilamidometiltiazol, además del cloruro y del acetato sódicos.

La posibilidad de la presencia del sulfanilamidometiltiazol en el producto bruto de la reacción, constituiría una posible causa de formación de pequeñas cantidades de cristales en algún caso, al recrystalizar en el alcohol acuoso el derivado acetilsulfanilamídico; en cuya masa es susceptible de hallarse aquel incluido, junto con algo de ácido sulfanílico y protegidos ambos de este modo, en cierta medida, contra la acción disolvente de las disoluciones de sosa cáustica de uno de los tratamientos anteriores al de purificación final. Ello permitiría explicar la formación de las agujas cristalinas reblandecibles hacia los 156°, mencionadas en una página anterior, dada la tendencia de los compuestos sulfanilamídicos a retener disolvente de solvatación, estudiada por F. HERNÁNDEZ GUTIERREZ (115).

En virtud de todos estos resultados de las condensaciones en presencia de bicarbonato sódico, tan poco alentadores, nos decidimos a ensayar el carbonato potásico anhidro, como agente de condensación, no citado ni aun aludido concretamente en la literatura consultada y patentes referentes a la obtención de derivados acetilsulfanilamídicos, o incluso a los p-nitrobencenosulfonamídicos; pero empleado ya por CLAISEN (116), para la acilación de aminas, en disolución etérea.

Condensaciones en presencia de carbonato potásico anhidro. — La práctica de las condensaciones que nos ocupan, empleando los carbonatos alcalinos como agentes fijadores de hidrácido, reunía las ventajas de formarse la mitad menos de agua respecto a los bicarbonatos, como consecuencia del proceso de fijación del hidrácido, según quedó ya expuesto en páginas precedentes, y además la de la propiedad común a ambos, de contribuir a la disminución de la temperatura de la mezcla reaccionante durante dicho proceso, por ocurrir silmutáneamente el desprendimiento endotérmico de gas carbónico.

Pero aparte de las ventajas propias de los carbonatos, nos ofrecía sin embargo el carbonato potásico anhidro, precisamente, la de su gran higroscopicidad, o en otras palabras, la de tratarse de una substancia muy deliquescente, como es sabido, y por lo tanto de acción deshidratante enérgica. Reunía, pues, todas las condiciones precisas para su aplicación al fin objeto de interés, sin probabilidad de ocurrir los fenómenos de hidrólisis estudiados por MENZEL (117), empleándolo en gran exceso.

Ya en nuestros primeros ensayos similares a los de condensación del cloruro del ácido con la metiltiazilamina operando en la mezcla de

más intenso en el primero que en el segundo, debido sin duda en gran parte al mayor punto de ebullición de la acetona.

Al cabo de seis a ocho horas de calefacción a reflujo, no se nota ya prácticamente desprendimiento alguno de gas carbónico a través del correspondiente pequeño frasco cuenta burbujas con ácido sulfúrico concentrado, inmediatamente unido al extremo superior de cada refrigerante de reflujo en substitución de los respectivos tubos de cloruro cálcico. Dichos tubos, en todos estos ensayos en que se desprende gas carbónico, resultarían inútiles, como se comprenderá, para evitar el ingreso de la humedad ambiente en el interior de los aparatos, caso de un cese eventual de la calefacción a reflujo y con ello del desprendimiento gaseoso, durante el proceso.

El producto de la reacción, coloreado en amarillo pardusco, tratado con 100 c. c. de agua — o sea operando en las mismas condiciones que KERESZTY y WOLF (112), puesto que partimos de 23,4 gr. (1/10 mol). de cloruro del ácido; pero sin la amina heterocíclica, como única variante —, y desecado al vacío, dió una masa pulverulenta también soluble en la sosa cáustica diluida, lo mismo que si dicha masa consistiera en realidad en el derivado monoacetilsulfanilamídico de ambos autores; pero compuesta en cambio, por supuesto, tan sólo de ácido sulfanílico, que conforme es sabido casi no se disuelve en el agua fría.

Todos estos hechos no concuerdan, en nuestro concepto, con la hipótesis de formación de un derivado diacetilsulfanilamídico como producto directo de la reacción entre el cloruro del ácido acetilsulfanílico y la tiazilamina o sus derivados, en las condiciones expuestas, sustentada por los autores de referencia, si bien es cierto que se trata de una patente, cuya circunstancia estimamos debe tenerse muy en cuenta, puesto que, como es sabido, «muchas patentes sirven solamente para acotar una cuestión y son patentes protectoras» (Dr. F. A. HENGLEIN (113)).

Si se considera, además, el hecho de la inestabilidad del bicarbonato sódico en presencia de agua a la temperatura de ebullición del éter y sobradamente, por supuesto, a la de la acetona, que conduce a la formación de carbonato (114), se comprende asimismo la poderosa influencia que ejerce el agua sobre la formación de ácido sulfanílico en estos procesos, así como la posibilidad de que incluso ocurra una hidrólisis parcial del grupo acetilo del propio derivado acetilsulfanilamídico durante los mismos, a medida de su formación y del aumento de la cantidad de agua también formada simultáneamente.

En virtud de cuanto antecede, el producto bruto de la condensación del cloruro del ácido acetilsulfanílico con la metiltiazilamina en las condiciones expuestas, debe consistir en una mezcla compuesta de ácido

sulfanílico—y, con toda seguridad, también de sulfanilato sódico—, y del acetilsulfanilamidometiltiazol, junto con cierta posible cantidad variable del sulfanilamidometiltiazol, además del cloruro y del acetato sódicos.

La posibilidad de la presencia del sulfanilamidometiltiazol en el producto bruto de la reacción, constituiría una posible causa de formación de pequeñas cantidades de cristales en algún caso, al recrystalizar en el alcohol acuoso el derivado acetilsulfanilamídico; en cuya masa es susceptible de hallarse aquel incluido, junto con algo de ácido sulfanílico y protegidos ambos de este modo, en cierta medida, contra la acción disolvente de las disoluciones de sosa cáustica de uno de los tratamientos anteriores al de purificación final. Ello permitiría explicar la formación de las agujas cristalinas reblandecibles hacia los 156°, mencionadas en una página anterior, dada la tendencia de los compuestos sulfanilamídicos a retener disolvente de solvatación, estudiada por F. HERNÁNDEZ GUTIERREZ (115).

En virtud de todos estos resultados de las condensaciones en presencia de bicarbonato sódico, tan poco alentadores, nos decidimos a ensayar el carbonato potásico anhidro, como agente de condensación, no citado ni aun aludido concretamente en la literatura consultada y patentes referentes a la obtención de derivados acetilsulfanilamídicos, o incluso a los p-nitrobenzenosulfonamídicos; pero empleado ya por CLAISEN (116), para la acilación de aminas, en disolución etérea.

Condensaciones en presencia de carbonato potásico anhidro. — La práctica de las condensaciones que nos ocupan, empleando los carbonatos alcalinos como agentes fijadores de hidrácido, reunía las ventajas de formarse la mitad menos de agua respecto a los bicarbonatos, como consecuencia del proceso de fijación del hidrácido, según quedó ya expuesto en páginas precedentes, y además la de la propiedad común a ambos, de contribuir a la disminución de la temperatura de la mezcla reaccionante durante dicho proceso, por ocurrir simultáneamente el desprendimiento endotérmico de gas carbónico.

Pero aparte de las ventajas propias de los carbonatos, nos ofrecía sin embargo el carbonato potásico anhidro, precisamente, la de su gran higroscopicidad, o en otras palabras, la de tratarse de una substancia muy deliquescente, como es sabido, y por lo tanto de acción deshidratante enérgica. Reunía, pues, todas las condiciones precisas para su aplicación al fin objeto de interés, sin probabilidad de ocurrir los fenómenos de hidrólisis estudiados por MENZEL (117), empleándolo en gran exceso.

Ya en nuestros primeros ensayos similares a los de condensación del cloruro del ácido con la metiltiazilamina operando en la mezcla de

acetona y piridina anhidras, observamos el mismo efecto exotérmico intenso, al substituir la piridina por el carbonato potásico anhidro, de tal modo que la mezcla reaccionante entra en franca ebullición, siendo preciso una refrigeración cuidadosa de la misma para evitar que ello ocurra en forma tumultuosa. En este caso empleábamos igualmente el cloruro de ácido disuelto en el líquido, como es lógico.

Los mismos fenómenos se apreciaban también al substituir la acetona por el éter, en condiciones experimentales idénticas, o sea operando en un simple erlenmeyer provisto del correspondiente refrigerante de reflujo eficiente, con su extremo unido inmediatamente al conveniente frasco desecador de aire por burbujeo a través de ácido sulfúrico concentrado, o bien a un tubo en U lleno de pómez sulfúrica; todo ello procediendo por lo tanto de modo análogo al de ensayos similares ya expuestos.

Sin embargo, los resultados obtenidos eran bastante parecidos a los de las condensaciones efectuadas en la mezcla de acetona y piridina, ya que también degeneraban fácilmente en masas más o menos coloreadas y de desdoblamiento largo y penoso, por motivos idénticos.

Así, pues, en vista de todo ello, se imponía la práctica del proceso operando en éter, al igual que la lenta y sucesiva adición del cloruro del ácido acetilsulfanílico mediante nuestro sistema de extracción continua, a fin de disminuir la cantidad de ácido sulfanílico presente en el producto de la reacción, de acuerdo con las consideraciones teóricas ya expuestas en páginas anteriores como consecuencia de los hechos experimentales que hemos ido observando.

Mediante el empleo del carbonato potásico anhidro como agente de condensación, operando conforme queda indicado, el rendimiento obtenido oscilaba alrededor del 54,2 por ciento del teórico en producto bruto insoluble en agua, de un contenido aproximado del 18,5 por ciento de ácido sulfanílico; cuya proporción, ya no excesiva, permitía someter directamente a la hidrólisis ácida el producto bruto de la reacción, previo su simple lavado con agua clorhídrica, mediante el cual quedaba reducido a fino polvo, perfectamente disgregado y fácil de hidrolisar, precipitándose así el ácido sulfanílico insoluble en la disolución ácida hidrolítica.

Por filtración de la disolución y aumento ulterior del pH de la misma en la medida conveniente, conforme hemos de hacer constar más adelante, se separaba a su vez el 2-sulfanilamido-4-metiltiazol, con lo cual efectuábamos simultáneamente los dos procesos de hidrólisis y de purificación inicial del producto, simplificándose así de modo notable el conjunto de operaciones necesarias.

El peso de ácido sulfanílico precipitado, referido al de producto bru-

to lavado con agua, determinados ambos previa desecación de los mismos hasta peso constante, oscilaba alrededor del valor antes indicado.

Sometiendo a un lavado enérgico en frío con una disolución normal de sosa cáustica el producto bruto de la reacción después del lavado inicial de referencia, conforme lo hacen KERESZTY y WOLF (118), se obtiene en nuestro caso exclusivamente el acetilsulfanilamidometiltiazol, a juzgar por su punto de fusión y por el de fusión mixto con muestras procedentes de ensayos anteriores, previa purificación idéntica a la practicada en ellos mediante cuidadosas recrystalizaciones en alcohol acuoso hasta punto de fusión constante.

Las mezclas de acetilsulfanilamidometiltiazol y de ácido sulfanílico son muy difíciles de desdoblar, sobre todo cuando este último se halla presente en pequeña cantidad, debido a ser también soluble, aunque débilmente, en el alcohol acuoso y a que si su proporción en la mezcla alcanza cierto valor mínimo respecto al del acetilsulfanilamidometiltiazol, cristalizan simultáneamente, del mismo modo que lo hacen los cuerpos isomorfos, con gran descenso del punto de fusión. En cambio, dicho punto de fusión aumenta de modo considerable en las determinaciones de puntos de fusión mixtos con ácido sulfanílico, todo lo cual nos ha sido de fácil reproducción experimental.

Por lo tanto, la hidrólisis directa del producto de la condensación efectuada en la forma expuesta, constituía, en nuestro concepto, la mejor norma a adoptar para la eliminación máxima del ácido sulfanílico, de cuyo carácter salino interno ya nos hemos ocupado en estas páginas.

El hecho indicado y la actividad reaccionante de la metiltiazilamina frente al cloruro de ácido bajo la acción del carbonato potásico anhidro, constituyeron el paso esencial obligado más importante como consecuencia de nuestros trabajos de fijación de las condiciones operatorias esenciales para la práctica de dicha condensación en escala industrial y para el mejor conocimiento de las propiedades del sulfanilamidometiltiazol conducentes al mismo fin.

En tal sentido, las condensaciones efectuadas mediante el empleo del carbonato potásico anhidro, cumplieron ampliamente su finalidad como técnica de laboratorio muy sencilla y cómoda, toda vez que el carbonato potásico anhidro es producto corriente con fines preparatorios de este tipo, y al facilitarnos una visión completa del asunto, determinaron lográramos poner a punto la práctica de condensaciones utilizando la misma metiltiazilamina como agente fijador del hidrácido, según ensayos expuestos en páginas anteriores; pero con la diferencia fundamental de operar en disolución etérea para adición lenta y regular del cloruro del ácido acetilsulfanílico, gracias al sistema de extracción continua y a la posibilidad de recuperación del disolvente

y del exceso de metiltiazilamina; todo lo cual nos condujo a la completa solución del tema objeto del presente trabajo, alcanzando rendimientos del 82 por ciento del teórico en producto puro.

Dadas las analogías de procedimiento entre ambas técnicas, una vez puesta a punto la primera nos fué ya fácil hacer lo propio con la segunda. Por lo tanto, y dentro del mismo orden cronológico de realización de este trabajo en su fase experimental, nos ocuparemos de ellas respectivamente en los dos capítulos siguientes, para describirlas con todo detalle.

Otras técnicas de condensación. — En la literatura y patentes citadas en este trabajo, figura mencionado el empleo del diéter del glicol etilénico («dioxano»), como disolvente para la práctica de condensaciones encaminadas a la síntesis de derivados acetilsulfanilamídicos; producto muy corriente en los países que disponen de etileno en abundancia, cual ocurre, por ejemplo, en Estados Unidos; pero totalmente fuera de nuestras posibilidades prácticas interesantes, conforme se comprenderá.

S. HUAPAYA, en un trabajo reciente (119), emplea la misma metiltiazilamina como agente de condensación en la síntesis del acetilsulfanilamidometiltiazol; pero la efectúa disolviendo el cloruro de ácido y la amina en acetato de etilo; tampoco interesante dentro de la orientación adoptada por nosotros.

J. WALKER (120), partiendo del sulfocianuro amónico y de la sulfanilamida, obtiene la 4-sulfonamidofeniltiourea, que condensada a su vez con la monocloroacetona conduce a la 4-metil-2-tiazolilsulfanilamida ($\text{NH}_2\text{-SO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-NH-Tiaz.}$); o sea a un isómero, precisamente, del 2-sulfanilamido-4-metiltiazol ($\text{NH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{-NH-Tiaz.}$), cuyo punto de fusión ($234\text{-}235^\circ$), tan similar incluso al de este último (237°), ha sido motivo de confusión lamentable en ciertos casos.

Para terminar, sólo hemos de añadir, como consideración final, que efectuamos también otros ensayos de condensación entre el cloruro del ácido acetilsulfanílico y la metiltiazilamina en acetona y en éter; pero empleando el carbonato o el óxido magnésicos como agentes fijadores del hidrácido, aunque sin resultado positivo alguno.

TERCERA PARTE

Obtención del 2-sulfanilamido-4-metiltiazol

Comprende dicha obtención la última fase del conjunto de operaciones expuestas precedentemente y se funda, como es sabido, en la hidrólisis del acetilsulfanilamidometiltiazol. Este proceso fué uno de los que más serias dificultades oponía para hallarle la solución práctica adecuada de entre todo el conjunto de tratamientos que han venido ocupándonos.

Los magníficos resultados obtenidos por nosotros en tal sentido, nos permiten afirmar rotundamente que las condiciones operatorias que se describen en las patentes y hasta en los escasos trabajos publicados, incluso los que figuran en la literatura técnica especial de mayor prestigio, de todos los cuales ya hemos hecho particular mención; no sólo no pueden conducir, bajo ningún concepto, a resultados de algún interés práctico, en la hidrólisis del acetilsulfanilamidometiltiazol, sino que carecen además de las ventajas mínimas exigibles como simples métodos de laboratorio aplicables a dicho fin; detalle éste no menos curioso.

Todos los procedimientos publicados en la literatura y patentes se fundan, naturalmente, en la aplicación de los dos tipos de hidrólisis posible para la separación del grupo acetilo del acetilsulfanilamidometiltiazol, con objeto de transformarlo en el derivado sulfanilamídico final, a saber: la hidrólisis alcalina y la hidrólisis ácida.

Debido precisamente a haber observado en la literatura especial correspondiente una mayor predilección de los distintos investigadores por la hidrólisis alcalina para la síntesis final de otros derivados sulfanilamídicos de este tipo, nos decidimos a orientar en tal sentido nuestras investigaciones desde un principio, sobre todo en vista de los pésimos resultados que habíamos obtenido experimentalmente al operar en medio ácido y en igualdad de condiciones que en medio alcalino.

Pero en cuantos trabajos hemos consultado referentes al indicado tema, se dejan seducir sus autores por el mismo criterio erróneo: ope-

ran siempre, tanto en la hidrólisis ácida como en la alcalina, empleando concentraciones excesivas (ácido clorhídrico o sosa cáustica en disoluciones doble normales o normales, como mínimo, y hasta alcohol clorhídrico del siete al diez por ciento o más; todos ellos aplicados respectivamente en la misma proporción aproximada de 10 c. c. por gramo de substancia a hidrolisar), sin tener en cuenta las particularidades estructurales del resto metiltiazólico de la molécula del sulfanilamidometiltiazol, que serán objeto de atención más adelante, y por lo tanto, la facilidad de rotura total de dicha molécula al hallarse disuelto el producto en medios fuertemente ácidos o básicos, sobre todo en caliente. Por esto nosotros empleamos siempre, en cualquier caso, concentraciones muchísimo menores y aun así, efectuando por ejemplo la hidrólisis alcalina con sosa cáustica diluida, aproximadamente 0,8 N/., para aplicarla en la proporción de 30 c. c. de disolución por gramo de acetilsulfanilamidometiltiazol, es preciso operar con precauciones excesivas, de modo a conducir todo el proceso a temperatura mantenida no superior a los 70° mediante un baño de agua, para que el mismo tenga éxito.

El acetilsulfanilamidometiltiazol tarda en disolverse totalmente alrededor de una media hora en dichas condiciones — y de este hecho nos hemos de ocupar con mayor detalle en la próxima parte del presente capítulo —, siendo pues preciso mantenerlo también mientras tanto en forma de fina suspensión por agitación mecánica o manual, e ir tomando muestras de líquido a intervalos regulares de tiempo para vigilancia del proceso, a fin de alcanzar rendimientos del orden del 60 por ciento del teórico, que es el máximo que hemos logrado como consecuencia de ensayos previos sobre influencia de la concentración de sosa cáustica y de la temperatura en las hidrólisis alcalinas del producto.

Dado el riesgo de gran baja de rendimientos por lo fácil que resulta exceder el tiempo del tratamiento en cuanto se ha disuelto la mayor parte del acetilsulfanilamidometiltiazol, no debe pues esperarse a que ello ocurra del todo para dar por terminada la operación, enfriando y neutralizando, sino que a tal efecto conviene ir siguiendo la marcha del proceso mediante las tomas de muestra de referencia, acidulándolas y precipitando con bicarbonato sódico, conforme expondremos más adelante, el sulfanilamidometiltiazol formado en cada momento. Operando en tubos de ensayo con pequeñas cantidades, es sencillo comparar la correspondiente variación de intensidades del enturbiamiento producido al sacudir los tubos y mirarlos por transparencia sobre fondo blanco.

En cambio, tanto la acetilsulfanilamidopiridina, como la acetilsulfaniloilguanidina, o incluso el propio acetilsulfanilamidotiazol, son todavía demasiado estables o se hidrolisan lentamente, mediante calefacción

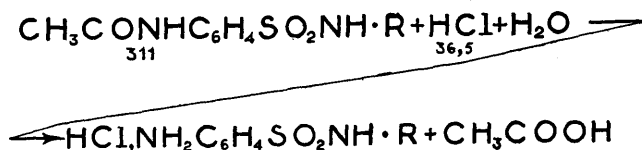
de los mismos a suave reflujo con diez veces su peso de una disolución normal de sosa cáustica o de ácido clorhídrico.

Como quiera que en la aplicación de los métodos de laboratorio a la síntesis industrial debe huirse siempre, lógicamente, de la práctica de operaciones delicadas e inseguras, tampoco podíamos considerar resuelta esta última fase fundamental de la cadena de síntesis parciales que comprende la del sulfanilamidometiltiazol, hasta tanto no nos fuera posible hallar una técnica que permitiera efectuar la hidrólisis sin precauciones demasiado especiales y en condiciones de seguridad y regularidad perfectas.

Orientados nuevamente nuestros trabajos en el sentido del ejemplo indicado realizamos nuevos ensayos de hidrólisis alcalina, operando a concentraciones todavía más débiles que la mencionada y sustituyendo incluso la sosa cáustica por los carbonatos sódico o potásico. Pero cuando observamos experimentalmente que la hidrólisis del acetilsulfanilamidometiltiazol acompañada de procesos secundarios de escisión total de la molécula, ocurre también con las disoluciones diluídas de los carbonatos mencionados, mediante suave calefacción al baño maría con agitación, llegamos a la conclusión de que la hidrólisis alcalina no nos conduciría a resultados prácticos interesantes y por ello dudamos inclusive de la posibilidad de resolver este aspecto fundamental de la síntesis del producto en escala industrial.

Sin embargo, un examen de conjunto de todos nuestros trabajos y de los resultados obtenidos, así como determinadas consideraciones de orden puramente teórico sobre la estructura del resto metiltiazólico de la molécula del sulfanilamidometiltiazol, que conforme hemos expuesto han de ser objeto de atención más adelante, motivaron nos trazáramos previamente una técnica de hidrólisis ácida del acetilsulfanilamidometiltiazol que nos condujo al resultado deseado, desde que la ensayamos.

La hidrólisis ácida ocurre con arreglo al proceso formulado a continuación, en la que R representa el resto metiltiazólico:



Teóricamente se necesita pues por cada mol de derivado acetilsulfanilamídico un mol de ácido clorhídrico y, por lo tanto, cada gramo de dicho derivado requerirá para su hidrólisis tan sólo 0,1173 gr. de

ácido clorhídrico; cantidad muy inferior a la que se menciona en la literatura y patentes, ya que 10 c.c. de HCl 2N/. por gramo de substancia equivale a emplear, por ejemplo, nada menos que 0,73 gr. de ácido.

Y si bien dicho criterio no conduce a resultados prácticos aplicado a la hidrólisis de otros derivados acetilsulfanilamídicos como los ya mencionados, que requiere el empleo de concentraciones mucho mayores conforme lo hemos indicado precedentemente, pensamos que en el caso presente, en cambio, y por las razones aludidas, todo el éxito del proceso debía depender más que nada de operar en las condiciones estrictamente indispensables, para que pudiera ocurrir la formación del clorhidrato del sulfanilamidometiltiazol; criterio confirmado por completo mediante nuestros resultados experimentales.

Ya hacía tiempo que respecto a la descomposición hidrolítica del acetilsulfanilamidometiltiazol, lo mismo al operar en medio alcalino que en medio ácido, veníamos observando la formación de sulfuro alcalino o de ácido sulfhídrico, respectivamente, como consecuencia de la rotura total de la molécula de dicha substancia; cuyo hecho ocurre con frecuencia en ciertas combinaciones orgánicas sulfuradas, como es sabido. Por lo tanto, la intensidad del desprendimiento de gas sulfhídrico durante la hidrólisis ácida del acetilsulfanilamidometiltiazol, por el extremo del refrigerante de reflujo, fácilmente comprobable de modo grosero, pero suficiente para nuestro objeto, mediante el efecto producido sobre tiras de papel de filtro impregnado de una disolución de acetato de plomo o de nitrato de plata, da la medida aproximada de la descomposición total de la substancia, durante la misma, según la intensidad de la coloración negra del papel de filtro sometido directamente y en idénticas condiciones a la acción del gas sulfhídrico desprendido, a intervalos iguales de tiempo.

Así, pues, el examen de este hecho experimental nos ofrecía un medio de vigilar la marcha del proceso y, evidentemente, de fijar las condiciones operatorias convenientes al efecto, que son las que expone-mos a continuación y que conforme se observará, han determinado podamos efectuar la hidrólisis mediante simple calefacción a reflujo, que es la técnica más sencilla, cómoda e interesante en nuestro concepto, con miras a su realización práctica, en escala industrial.

Efectuamos la hidrólisis tratando el acetilsulfanilamidometiltiazol finamente pulverizado en un mortero, con una disolución de ácido clorhídrico medio normal aproximada, para calefacción de la misma a ebullición a reflujo y empleada en la proporción de 30 c.c. de disolución por gramo de producto a hidrolisar.

Se empieza, por lo tanto, pulverizando finamente la substancia, a

fin de facilitar su ataque y solubilización ulteriores mediante el ácido clorhídrico diluido. Una vez bien pesada, se introduce la misma en un erlenmeyer de tamaño adecuado para que la disolución clorhídrica a añadir ocupe tan sólo la tercera parte del volumen total del erlenmeyer. Se agrega entonces la disolución clorhídrica, sacudiéndola para que se impregne bien todo el sólido hasta que quede en forma de suspensión, y se adapta al erlenmeyer el correspondiente refrigerante de reflujo.

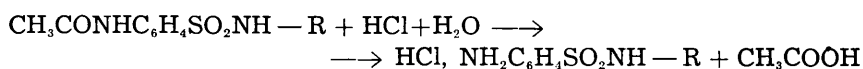
Para la calefacción preferíamos emplear un hornillo eléctrico provisto de un disco aislante térmico de cartón de amianto, debido a que mediante tales hornillos se aumenta la superficie útil de calefacción regular, mucho más que con los mecheros u hornillos de gas.

Sin embargo, a fin de evitar sobrecalentamientos perniciosos del sólido hasta tanto la masa líquida no entrara en franca ebullición, era absolutamente indispensable impedir la sedimentación del mismo mediante agitación mecánica, o bien sacudiendo a mano el erlenmeyer de vez en cuando; pero mucho mejor efectuando la calefacción inicial del conjunto al baño maría de vapor, para continuarla después a reflujo en el hornillo eléctrico, teniendo en cuenta, sobre todo, que el proceso hidrolítico empieza ya alrededor de los cincuenta grados. Por tal motivo, en el caso de convenir la realización de toda la operación en el mismo hornillo eléctrico, debe pues estar éste frío desde un principio, para irse calentando al propio tiempo que el contenido del erlenmeyer.

Previamente efectuamos algunos ensayos variando la concentración de la disolución ácida. La marcha general de la hidrólisis sufre pocas variaciones trabajando con disoluciones de ácido clorhídrico cuya concentración alcance el valor máximo de 0,75 N/, si bien, a medida que se aumenta dicha concentración por encima del valor 0,5 N/, se observa un desprendimiento cada vez más intenso de gas sulfhídrico por el extremo del refrigerante de reflujo durante la hidrólisis. Operando a concentraciones superiores a la normal, ocurre una disolución parcial del sólido, con formación rápida de un precipitado mientras el líquido se colorea en pardo rojizo más o menos intenso. Dicha coloración va desapareciendo con lentitud si se prolonga la ebullición a reflujo, hasta quedar el líquido prácticamente de color amarillo pálido, observándose mientras tanto el mismo desprendimiento de gas sulfhídrico mencionado.

Como quiera que el producto precipitado es ácido sulfanílico, estos hechos se explican perfectamente mediante los esquemas formulados a continuación y en los que R representa el resto metiltiazólico:

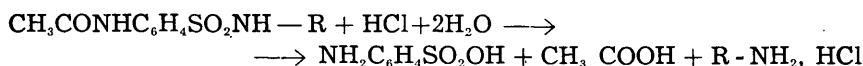
1.º — Operando con disolución de HCl 0,5 a 0,75 N/.



Proceso normal de solubilización.

Formación del clorhidrato del sulfanilamidometiltiazol.

2.º — Operando a concentraciones de HCl superiores:



Proceso anormal.

Formación de ácido sulfanílico (insoluble) y de clorhidrato de metiltiazilamina (soluble), lábil, que colorea al líquido en pardo rojizo.

3.º — Desprendimiento de gas sulfhídrico: Ocurre simultáneamente con el proceso anormal y ha de consistir en la rotura del anillo tiazólico, probablemente del mismo clorhidrato de metiltiazilamina formado en el preciso instante de escindirse hidrolíticamente la unión sulfanilamídica, con desprendimiento de cantidades equivalentes de gas sulfhídrico. Todo ello pudiera muy bien producirse en conjunto mediante las dos fases de los procesos ya formulados, según se recordará, al principio de la Primera Parte del presente capítulo, máxime teniendo en cuenta que el propio HANTZSCH (121), efectuó una rotura a fondo de la molécula del 2-amino-4-metiltiazol, con desprendimiento de gas sulfhídrico, calentando el producto en ácido clorhídrico fumante, dentro de un tubo cerrado durante seis horas a 220°. En tan extremadas condiciones ocurre una degradación enérgica de dicha molécula, que conduce a una mezcla de clorhidrato de metilamina y de cloruro amónico, además del gas indicado.

De todo lo expuesto quedó claramente establecido que la hidrólisis en cuestión debía efectuarse con disoluciones de ácido clorhídrico 0,5 N/ y empleando, además, una gran masa de líquido (30 c. c. por gramo de substancia), a fin de lograr una calefacción más regular del producto a hidrolisar, durante la operación. Los rendimientos que así obteníamos en sulfanilamidometiltiazol purificado por reprecipitación, oscilaban entre el 74,5 y el 80 por ciento de la cantidad teórica, partiendo de compuestos acetilados libres de ácido sulfanílico.

Trabajando con disoluciones de ácido clorhídrico más diluídas, la

velocidad de hidrólisis decrece con rapidez y las operaciones no progresan de modo conveniente, debido a no completarse fácilmente los procesos correspondientes.

Concentraciones excesivas de dicho ácido determinan la formación de productos impuros, por los motivos ya expuestos.

Precipitación y purificación final del producto de la hidrólisis. — La decoloración, precipitación y purificación final del 2-sulfanilamido-4-metiltiazol, producto de la hidrólisis, constituían en conjunto el aspecto final de la síntesis de dicha substancia, sobre el que observamos datos variables en la literatura y patentes, debido en gran parte a tratarse este asunto de modo general, con criterios diferentes.

Concretándonos, por lo tanto, a los referentes al 2-sulfanilamidotiazol y al 2-sulfanilamido-4-metiltiazol se aprecian las siguientes variantes, de mayor interés en nuestro concepto, a saber:

Decoloración. — Con carbón decolorante, en disolución amoniacal (122), o en disolución clorhídrica (123).

Precipitación y Purificación. — 1.º Neutralización de la disolución amoniacal del producto para recrystalización del mismo en alcohol o en alcohol acuoso (122 y 123).

2.º Precipitación del sulfanilamidometiltiazol en disolución clorhídrica, por adición de acetato sódico, o en disolución de hidróxido sódico por adición de ácido acético, para redisolución y reprecipitación del mismo (124).

3.º Precipitación y reprecipitación con cloruro amónico del sulfanilamidometiltiazol en medio alcalino (125).

4.º Precipitación del sulfanilamidometiltiazol en disolución clorhídrica, por neutralización con amoníaco y recrystalización del producto en alcohol (126).

5.º Como el precedente; pero neutralizando con carbonato sódico y recrystalizando el producto en acetona (127).

6.º Precipitación del sulfanilamidometiltiazol en forma de clorhidrato, por saturación con cloruro sódico de sus disoluciones clorhídricas y descomposición del clorhidrato con acetato sódico (128).

Ninguno de los procedimientos indicados, salvo la decoloración con carbón del producto en disolución clorhídrica, conduce a resultados prácticos, según nuestros ensayos.

G. CAVALLINI, F. CORNET y M. CARISSIMI (129), estudiando comparativamente con la 2-sulfanilamidopiridina, algunas propiedades del 2-sulfanilamido-4-metiltiazol, determinaron por potenciometría el pH óptimo de precipitación de ambos, mediante neutralización de sus sales

sódicas respectivas con ácido clorhídrico. El pH óptimo de precipitación del sulfanilamidometiltiazol en tales condiciones es de alrededor de 7,5, mientras que el de aquella es de cerca de 8,5.

Precisamente en vista de este hecho y de los resultados dudosos o poco satisfactorios, con miras a la finalidad perseguida por nosotros, a que conducen las técnicas que acabamos de mencionar, toda vez que representan tratamientos demasiado enérgicos, recurrimos al empleo del bicarbonato sódico, gracias al cual quedó resuelta en definitiva la precipitación del producto de sus disoluciones clorhídricas procedentes de la hidrólisis, sin riesgo alguno de redisolución del sulfanilamidometiltiazol al agregar el bicarbonato en exceso. Procediendo así, resulta pues asegurada siempre la completa precipitación del mismo con sencillez evidente, sobre todo si se tiene en cuenta el engorro que representa la práctica industrial de procesos tan delicados en general como los de precipitación de anfolitos, debido a la dificultad frecuente de alcanzar los límites de pH correspondientes al punto isoeléctrico.

La purificación inicial con carbón decolorante de las disoluciones ácidas resultantes de la hidrólisis, marcha muy bien, tanto en caliente como por agitación del líquido a la temperatura ambiente. Son suficientes dos decoloraciones, una inmediata, por adición del carbón activo hacia el fin de la hidrólisis, seguida de filtración y enfriamiento, y otra después de frío el líquido, para que el mismo quede ligerísimamente coloreado en amarillo pálido muy débil, casi incoloro.

Las disoluciones del clorhidrato del sulfanilamidometiltiazol que así se obtienen, son muy estables, incluso calentadas a ebullición, dada la débil concentración de ácido clorhídrico de las mismas. No ocurre lo propio, en cambio, en medio alcalino, aun a igualdad de concentración y a la simple temperatura ambiente, conforme ya hemos expuesto. Precisamente a este hecho atribuimos parte de la toxicidad de la sal sódica del sulfanilamidometiltiazol, caso de no prepararse con grandes precauciones, toda vez que si ello se efectúa siguiendo un criterio similar al que suele adoptarse, por ejemplo para el sulfanilamidotiazol destinado a inyectables, en el sentido de que las disoluciones acuosas de la sal sódica de este último tienen la misma basicidad que las disoluciones de igual molaridad obtenidas a partir de cantidades equivalentes de sulfanilamidotiazol y de disoluciones de hidróxido sódico (130), se corre el riesgo de cometer errores por exceso en la cantidad de hidróxido sódico presente, más que suficientes para comprometer la estabilidad del sulfanilamidometiltiazol, con tendencia a la rotura de la molécula conforme ya consta en otro lugar de estas páginas. Una de las soluciones posibles que lo evitarían sería en todo caso la de operar siempre en presencia de un gran exceso de sulfanilamidometil-

tiazol, recuperable luego por filtración, al separar simultáneamente las disoluciones obtenidas.

De las disoluciones del clorhidrato del sulfanilamidometiltiazol resultantes de la hidrólisis después del tratamiento con carbón, se precipita el producto incoloro o todo lo más de muy ligero matiz amarillo, mediante la adición del bicarbonato sódico en exceso. Se le obtiene así en forma de finísimo polvo blanco cristalino, de punto de fusión 230-233°. La precipitación es prácticamente cuantitativa, conforme se comprueba con facilidad disolviendo un peso conocido del producto en ácido clorhídrico diluido, para volverlo a pesar una vez precipitado y seco.

LOS RENDIMIENTOS DE LA HIDRÓLISIS en producto de dichas características oscilan alrededor del 80 por ciento de la cantidad teórica.

Por recrystalización del mismo en alcohol es difícil evitar la desaparición total del matiz ligeramente amarillo susceptible de ofrecer el producto. Se le obtiene así de punto de fusión 234-238°, en forma de diminutos cristales prismáticos.

La solubilidad del producto en el alcohol, no disminuye de modo convenientemente lento al enfriarse por sí sola la disolución a la temperatura ambiente, sino en cambio tan brusco que se separan siempre cristales coloreados, de matiz análogo al original y mal formados, mientras las aguas madres van perdiendo color; prueba evidente de que la solubilidad en el alcohol de la impureza coloreada es todavía menor, debido a tratarse con seguridad de restos de ácido sulfanílico. Además, el carbón decolorante no actúa bien sobre la misma en dichas condiciones.

La recrystalización en agua clorhídrica, según nuestra propia técnica expuesta seguidamente, permite obtener el producto de gran pureza, enteramente incoloro, aun partiendo de uno algo coloreado, y en forma de finas agujas prismáticas muy brillantes y perfectas, cuyo punto de fusión es de 237°, que coincide con el hallado por R. J. FOSBINDER y L. A. WALTER, de 236-238°, correspondiente al del sulfanilamidometiltiazol procedente de la reducción del 2-(p-nitrobencenosulfonamido)-4-metiltiazol; pero de ello ya nos hemos ocupado en las páginas iniciales de la primera parte de este trabajo.

Consiste el procedimiento en efectuar fraccionadamente la recrystalización del producto, vertiéndolo en agua calentada a reflujo, para ir agregando poco a poco, mientras se prosigue la ebullición a reflujo, una disolución de ácido clorhídrico medio normal aproximada, en la cantidad precisa hasta lograr la casi total disolución del sólido. Puede entonces, si se desea, añadirse carbón decolorante, para filtrar seguidamente en caliente, con lo que se obtiene un filtrado coloreado en verde

amarillento muy tenue. Por enfriamiento mediante abandono de la disolución a la temperatura ambiente, se obtienen las finas agujas prismáticas incoloras de referencia.

Cristaliza de este modo la mitad aproximadamente de la cantidad de partida, quedando el resto disuelto en forma de clorhidrato. Para recuperarlo se lava con agua caliente el contenido del filtro, recogiendo el filtrado junto con las mismas aguas madres, a fin de precipitar el producto mediante el bicarbonato sódico y repetir la operación descrita. Queda, pues, así excluida la presencia como impureza de cualquier vestigio de ácido sulfanílico residual, o incluso de posibles restos de materias resinosas extrañas. Las pérdidas medias de producto durante una serie de cristalizaciones fraccionadas como la descrita, descontando la cantidad correspondiente a la fracción final en forma de clorhidrato, suele ser del 2 al 4 por ciento en cada una de las cristalizaciones de la serie.

Sulfanilamidometiltiazol. — El producto bruto liberado directamente del clorhidrato mediante el bicarbonato sódico es muy puro, conforme hemos expuesto, a pesar de su ligera coloración amarillenta, y funde siempre a 230-233°. Recristalizado en agua clorhídrica del modo indicado, se presenta en forma de finas agujas prismáticas incoloras, muy brillantes, cuyo punto de fusión es netamente de 237°, amarilleándose las mismas al calentar entre 215-220°.

La recristalización en alcohol, no constituye un buen método de purificación, puesto que partiendo de muestras de producto coloreado, el punto de fusión oscila entre 234-238° y la calidad y aspecto de los diminutos cristales prismáticos resultantes, no es comparable bajo ningún concepto a la de los precedentes.

Recristalizadas en alcohol las finas agujas prismáticas incoloras de referencia, su punto de fusión es de 237-238°, análogo al hallado por G. CAVALLINI, F. CORNET y M. CARISSIMI (129), para el producto recristalizado en dioxano acuoso. En cambio el punto de fusión de 237°, coincide con el de 236-238°, que dan R. J. FOSBINDER y L. A. WALTER (131), conforme hemos hecho constar en párrafos precedentes.

La comparación del producto con el destinado a la quimioterapia es muy sencilla, extrayendo este último de ampollas inyectables de derivado sódico del 2-sulfanilamido-4-metiltiazol, para uso endovenoso, de un específico extranjero.

El contenido de las ampollas examinadas fué un líquido pardo amarillento, de olor ligeramente balsámico y de pH igual a 9 al papel indicador universal Merck. Vertido el mismo en un vaso de precipitados para diluirlo con tres o cuatro veces su volumen de agua, lo acidulamos con ácido clorhídrico diluido, hasta redisolución justa del

precipitado formado y lo sometimos en tales condiciones a dos tratamientos consecutivos con carbón decolorante a la temperatura ambiente. El filtrado final resultante quedó coloreado en amarillo claro y mediante neutralización con bicarbonato sódico en ligero exceso, precipitamos el 2-sulfanilamido-4-metiltiazol, para filtrarlo a la trompa, lavarlo con agua, escurrirlo y secarlo por lavado con alcohol y éter. Quedó así en forma de fino polvo amarillo pálido, de punto de fusión 231-234°. Punto de fusión mixto con el nuestro: 236-237°. Punto de fusión de nuestro producto: 237°.

El sulfanilamidometiltiazol recrystalizado en el agua clorhídrica según nuestra propia técnica, se disuelve mucho mejor en los ácidos y bases, aun débiles, que el obtenido por precipitación o el recrystalizado en alcohol, pues lo hace instantáneamente y sus disoluciones son siempre incoloras, con un ligerísimo matiz verde amarillento claro, muy tenue.

Todos los álcalis en general, incluso diluidos, le atacan, siendo en cambio muchísimo más estable en medio ácido.

Si se introducen en tres tubos de ensayo las muestras correspondientes de una disolución de clorhidrato del sulfanilamidometiltiazol y se neutralizan las tres con bicarbonato sódico, sosa cáustica y amoníaco diluidos, respectivamente, se observa la formación del precipitado correspondiente en el primer tubo, mientras que en los dos restantes a los que se les ha añadido la sosa cáustica y el amoníaco, la cantidad de sulfanilamidometiltiazol liberado es muy escasa, observándose el olor sulfurado característico. Dicha descomposición es más intensa, naturalmente, en el tubo cuyo contenido ha sido tratado con la sosa cáustica.

Datos complementarios. — Mediante una serie de experiencias recién terminadas y próximas a publicarse (J. JIMÉNEZ VARGAS y J. MONCHE (169)), hemos estudiado comparativamente las toxicidades respectivas del sulfanilamidometiltiazol de una especialidad comercial, para uso clínico (producto pulverulento amorfo, coloreado en amarillo y de P. F. = 229-230°, con reblandecimiento desde los 216°); la de su derivado sódico de la misma procedencia, en ampollas, para uso endovenoso (líquido de color análogo); la del sulfanilamidometiltiazol recrystalizado según la técnica original descrita, en forma de las diminutas agujas prismáticas incoloras de referencia, así como la de su derivado sódico en disolución, también incolora, ambos obtenidos por nosotros, y la del sulfanilamidotiazol y derivado sódico en disolución, igualmente incoloros y procedentes de un específico nacional (se trató de un sulfanilamidotiazol precipitado, de P. F. = 200-202°; el que figura en la literatura para el producto puro es de 202-203°); mostrándose aná-

logas las toxicidades correspondientes a los productos puros y en cambio de intensidad excepcional las del sulfanilamidometiltiazol y su derivado sódico coloreados en amarillo, de las características mencionadas

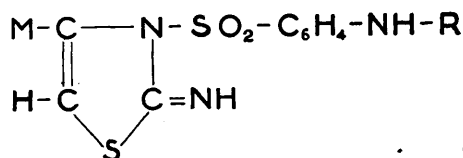
En dicha publicación, nos concretamos exclusivamente al aspecto biológico experimental del tema expuesto, incluyendo microfotografías de las dos calidades del sulfanilamidometiltiazol ensayadas, que ofrecen una confirmación experimental muy demostrativa de los hechos descritos al efecto en el presente trabajo, así como de los criterios poco concordantes sustentados en la abundante literatura existente sobre el indicado tema y que también han sido objeto de atención en estas páginas.

CUARTA PARTE

Interpretación teórica de los hechos observados

Como consecuencia de cuanto ha sido objeto de atención hasta aquí durante el desarrollo de estas páginas, destacan claramente las dificultades que ofrece en conjunto la síntesis del 2-sulfanilamido-4-metiltiazol, y este hecho adquiere sobre todo particular interés por su carácter único excepcional, puesto que deja de observarse en el caso del 2-sulfanilamidotiazol, no obstante la exigua diferencia existente entre las estructuras respectivas de ambas combinaciones y que consiste tan sólo, conforme es sabido, en el radical metilo de la primera.

Considerado sin embargo detenidamente el hecho indicado, en el sentido de la escasa actividad reaccionante observada en el 2-amino-4-metiltiazol, al igual que su inestabilidad y la del derivado sulfanilamídico correspondiente, parece lógico atribuir todo ello, no tanto al radical metilo en sí, como a la posición que el mismo ocupa en el anillo tiazólico. Y dentro de este orden de ideas y teniendo en cuenta los trabajos de EIJI OCHIAI y FUJIWO NAGASAWA (132), sobre polarización en el anillo tiazólico, junto con otros hechos que hemos observado y haremos constar más adelante, llegamos a la conclusión de que la estructura general amídica primaria N-monosustituída de los derivados sulfanilamídicos, por ejemplo del tipo de la 2-sulfanilamidopiridina, no es la normal en los derivados similares del 2-amino-4-metiltiazol (I), y del 2-aminotiazol (II); a los que debe asignárseles, en cambio, la siguiente estructura amídica primaria N-disustituída correspondiente a la forma imínica tautómera, señalada por A. HANTZSCH (133) para el 2-amino-4-metiltiazol:

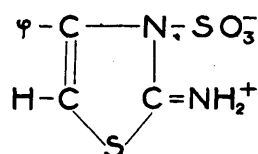


I	II	III	IV
R=H	R=H	R=COCH ₃	R=COCH ₃
M=CH ₃	M=H	M=CH ₃	M=H

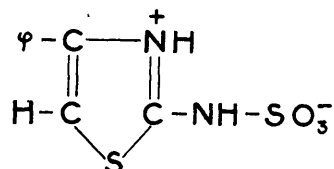
Así, pues, según nuestro criterio, la estructura amídica primaria N-monosustituída, anormal en tal caso, sería tan sólo la de las sales sódicas sulfonamídicas respectivas.

Dado el carácter «aromático» de estos heterociclos pentagonales (BERND EISTERT (134)) y el conocido hecho de la influencia preponderante del factor estérico en la formación, estabilidad e hidrólisis de las amidas, sobre todo en cuanto a la constitución del ácido (G. VAVÓN (135)); dicha estructura permite interpretar perfectamente la escasa actividad reaccionante del 2-amino-4-metiltiazol, en especial frente al cloruro del ácido acetilsulfanílico para la síntesis del acetilsulfanilamidometiltiazol (III), como un caso típico de impedimento estérico, debido a hallarse unido el radical metilo al átomo de carbono contiguo al de nitrógeno funcional y por lo tanto en posición similar a la *orto*-bencénica, respecto al resto acetilsulfanílico substituyente.

CHARLES D. HURD y NORMAN KHARASCH (136), en un trabajo aparecido en abril último, sobre los ácidos tiazilsulfamínicos correspondientes al 2-aminotiazol, al 2-amino-4-metiltiazol y al 2-amino-4-feniltiazol, que muestran una estabilidad sorprendente, consideran posible para los mismos la estructura:



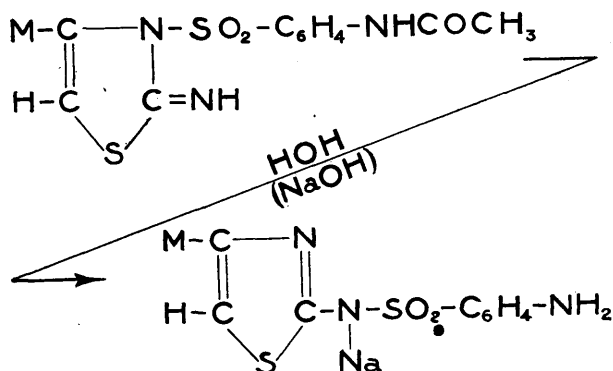
pero debido a falta de mayor evidencia experimental, se inclinan por la:



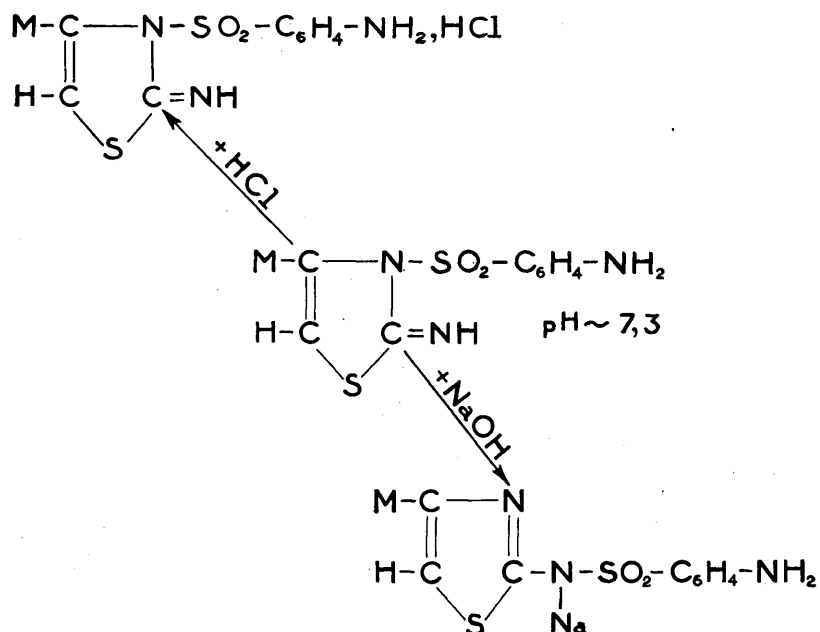
que corresponde precisamente a la anormal en nuestro caso, de acuerdo con el criterio expuesto.

La estructura amídica primaria N-disustituída de referencia, permite interpretar también la insolubilidad en los álcalis, sin hidrólisis simultánea, del acetilsulfanilamidometiltiazol (III) y del acetilsulfanilamidotiazol (IV), debido a la incapacidad estructural del átomo de nitrógeno amídico disustituído para formar la sal sódica correspondiente en medio alcalino, y a la conocida acción desacetilante energética

de los álcalis. Así pues el proceso hidrolítico en cuestión lo interpretamos del modo siguiente:



Este mismo cambio intramolecular debe ocurrir al disolver, por lo tanto, tales derivados 2-sulfanilamido-4-M-tiazólicos en medio alcalino:



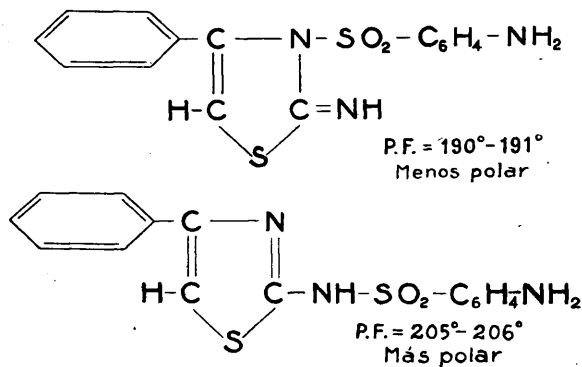
Todo ello explica los malos resultados a que conducen las hidrólisis alcalinas, así como la alterabilidad de estos compuestos por cambios bruscos de pH, al igual que su mayor estabilidad en medio ácido.

La gran velocidad de la hidrólisis del 2-acetilsulfanilamido-4-metiltiazol ($M=CH_3$), que hemos observado, puede atribuirse al efecto ejercido sobre el radical acetilsulfaniloilo substituyente, por el acrecentamiento de la polaridad positiva del átomo de nitrógeno heterocíclico que determina la presencia del radical metilo en el átomo de carbono contiguo.

En cambio cuando el radical M tiene un carácter electronegativo, cual ocurre en el caso de la hidrólisis del 2-acetilsulfanilamido-4-feniltiazol ($M=C_6H_5$), resulta considerablemente aumentada la estabilidad del compuesto, debido al efecto contrario sobre la unión sulfanilamídica, provocado por la disminución de la carga positiva del átomo de nitrógeno heterocíclico; todo ello con la disminución correspondiente del momento eléctrico dipolar total, teniendo en cuenta la posición *para* y la naturaleza de ambos sustituyentes del núcleo bencénico sulfanilamídico central de la molécula.

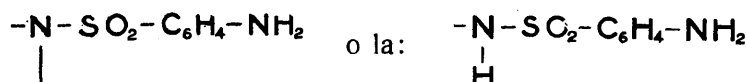
La hidrólisis del 2-acetilsulfanilamido-4-feniltiazol ha sido efectuada por JAMES M. SPRAGUE, L. W. KISSINGER y R. M. LINCOLN (137), tratándolo nada menos que con ácido clorhídrico doble normal o con disolución de hidróxido sódico al 10 por ciento (10 c. c. por gramo en ambos casos) y es muy digno de atención en relación con cuanto antecede, el hecho de la diferencia entre los puntos de fusión del sulfanilamidofeniltiazol procedente de la hidrólisis ácida o de la hidrólisis alcalina, observado por dichos autores. Mientras que el obtenido mediante hidrólisis ácida funde a $190-191^\circ$, el resultante de la hidrólisis alcalina lo hace a $205-206^\circ$, añadiendo los mismos autores textualmente en la parte experimental de su trabajo, lo siguiente: «Estas dos formas del 2-sulfanilamido-4-feniltiazol, no se pudieron distinguir, ni por su análisis, ni por sus ensayos farmacológicos».

Tal hecho puede ahora en cambio interpretarse perfectamente de acuerdo con nuestro punto de vista, en el sentido de corresponderles a dichas dos formas isómeras las estructuras respectivas siguientes:



Conforme también con el valor de sus puntos de fusión, puesto que la primera estructura representa una combinación menos polar que la segunda y, por lo tanto, de menor punto de fusión (J. MONCHE (138)).

De lo traducido textualmente de los autores de referencia y de lo expuesto, se deduce que bajo su aspecto farmacológico producen un efecto idéntico cualquiera de las dos agrupaciones atómicas:



Afirman, además, dichos autores, que el sulfanilamidoderivado del 4-feniltiazol se separa de la disolución alcalina caliente durante la hidrólisis, en forma de la sal sódica cristalina, por ser la misma poco soluble.

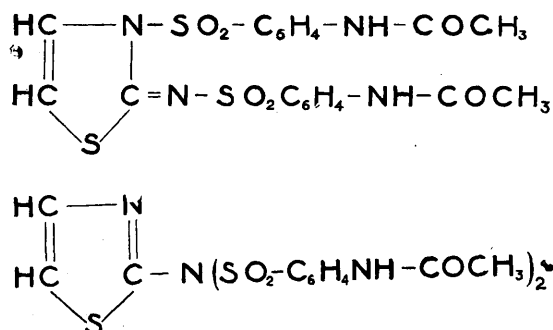
Este hecho coincide con nuestros resultados experimentales, en el sentido de la improbabilidad de formación de compuestos diacetilsulfanilamidicos como producto inmediato de la condensación entre el cloruro del ácido acetilsulfanílico y las aminas tiazólicas, contrariamente, conforme se habrá visto en la Tercera Parte, al criterio sustentado por KERESZTY y WOLF (139); toda vez que si ello ocurriera, por ejemplo en el caso del sulfanilamidofeniltiazol, la cantidad de sulfanilato sódico presente en la disolución hidrolítica, aun después de una purificación previa del producto con sosa cáustica — presencia inevitable con tales purificaciones en medio alcalino, según se acostumbra —, impediría o cuando menos obstaculizaría, como es lógico, la fácil separación de la sal sódica cristalina indicada.

Bien es verdad que SPRAGUE, KISSINGER y LINCOLN aluden tan sólo pasajeramente — puesto que el trabajo de referencia tiene por objeto primordial la preparación de trece tipos de 2-sulfonamidotiazoles, con fines de ensayos quimioterapéuticos en animales de experimentación —, a la formación de un diarilsulfonilderivado, y aun ello concretándose al caso de condensaciones análogas efectuadas partiendo del cloruro del ácido bencenosulfónico y no, en cambio, del cloruro del ácido acetilsulfanílico; cuya alusión cuenta en tal caso con precedentes muy conocidos.

Porque el cloruro del ácido bencenosulfónico, lo mismo que el de p-toluenosulfonilo y los de los ácidos naftalen y antraquinonsulfónicos, constituyen conforme es sabido un método (140), de separación cuantitativa de aminas primarias, secundarias y terciarias.

Las aminas primarias conducen en general a la formación de derivados disulfonilados como producto directo de la condensación. El método no es aplicable a las aminas primarias y secundarias incapaces

En opinión de KERESZTY y WOLF (139), el 2-aminotiazol puede conducir teóricamente a dos derivados diacetilsulfanilamídicos diferentes:



Pero tal supuesto lo impiden los respectivos grupos acetilamídicos en posición *para* en cada uno de los dos núcleos bencénicos de cada radical; cuyo efecto polar no tendría compensación opuesta adecuada, en nuestro concepto, para la estabilidad real de ambas estructuras, en particular si dicho efecto se acumula sobre un mismo átomo de nitrógeno, cual ocurre en la segunda. En la primera estructura, en cambio, el átomo de nitrógeno unido al de carbono del anillo heterocíclico es electrófilo, mientras que el de nitrógeno que forma parte del anillo es nucleófilo (OCHIAI y NAGASAWA (132)); hecho éste igualmente contrario al supuesto de referencia.

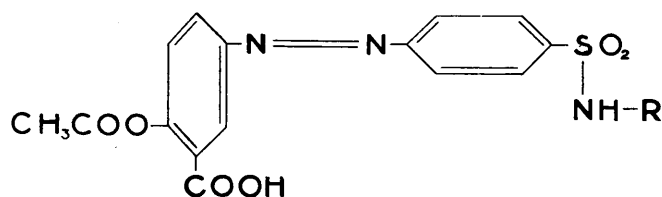
Obedeciendo a impedimento estérico la escasa actividad reaccionante observada por nosotros con el 2-amino-4-metiltiazol, resultan perfectamente lógicos los procesos secundarios de formación de resinas, que hacen tan molesto y complicado el trabajo experimental.

Por otra parte, el 2-amino-4-metiltiazol, debido a su bajo punto de fusión, se presenta en general en estado líquido, formando una masa aceitosa de aspecto muy similar a la anilina, con la que tiene de común, entre otras, la propiedad de su fácil alteración bajo la acción del aire y de la luz, acentuada en nuestro caso, puesto que según M. CRAMER (142), parece hallarse relacionada con la presencia de muy pequeñas cantidades de impurezas sulfuradas que actuarían como prooxígeno. Pero de tales hechos ya nos hemos ocupado durante el desarrollo del presente trabajo.

Otros trabajos en apoyo de nuestro criterio. — Juzgando por nuestra parte todo lo expuesto de un interés general comparable en absoluto al que hacen constar HURD y KHARASCH (136) respecto a la estructura de los ácidos 2-tiazilsulfamínicos, podemos aducir nuevos hechos experimentales en apoyo de ser precisamente la estructura amídica N-disustituída correspondiente a la forma imínica tautómera del 2-aminotiazol y derivados, la que debe asignarse normalmente a los 2-sulfanilamidotiazoles. Tales hechos experimentales son consecuencia de la orientación que imprimimos al efecto, en nuestro exclusivo interés, a ciertos trabajos originales que realizamos en otra dirección por encargo especial; aprovechando la ocasión que los mismos nos brindaban en el sentido indicado.

Nosotros hemos copulado las sales de diazonio de la sulfanilamida, de la 2-sulfanilamidopiridina, del 2-sulfanilamidotiazol y del 2-sulfanilamido-4-metiltiazol con el ácido acetilsalicílico. Respecto al ácido salicílico, si bien lo ensayamos, carecían de interés en nuestro caso los derivados correspondientes, según se observará más adelante, y es conocida, además, su aplicación como componente a copular en la síntesis de colorantes azoicos, puesto que les confiere la interesante propiedad de teñir sobre mordiente. Por otra parte, existen ya especialidades farmacéuticas, cuyo componente activo es producto de la copulación de la sal de diazonio de la sulfanilamida y de la sulfanilamidopiridina con el ácido salicílico (143). En cambio de la copulación de las sales de diazonio de la sulfanilamida y derivados sulfanilamídicos con el ácido acetilsalicílico, al igual que sobre el empleo de éste como componente a copular con otras sales de diazonio, ninguna referencia, dato bibliográfico, o aun simple alusión, nos ha sido posible conseguir.

Se trata, por lo tanto, de azoderivados sulfanilamídicos del ácido acetilsalicílico; combinaciones del mismo tipo de los colorantes azoicos y a las que corresponde la siguiente estructura general:



en la que R es, en nuestro caso, un átomo de hidrógeno, o los restos 2-piridinico, 2-tiazólico o el 2,4-metiltiazólico, respectivamente.

Los nuevos azoicos obtenidos por nosotros fueron los siguientes:

1.º R = H: Ácido amidosulfonil-1-benceno-4-azo-5'-acetilsalicílico (ácido «sulfamidoazoacetilsalicílico»). Punto de fusión: 154-155°, descomponiéndose.

ANÁLISIS. — Calculado para $C_{15}H_{13}O_6N_3S$: N = 11,56 %; hallado: N = 11,10 %.

Producto en forma de fino polvo, de color amarillo canario y perfectamente soluble en las disoluciones alcalinas, de las que precipita al acidularlas. Dichas disoluciones son de color rojo obscuro.

Se disuelve también en el alcohol y en la acetona; es menos soluble en el agua y muy escasamente en el éter y en el benceno. Todas estas disoluciones se hallan coloreadas en rojo claro.

Bajo la acción del calor se descompone con gran facilidad, incluso al disolverlo por calefacción del disolvente mediante un simple hornillo eléctrico, dando una masa resinosa que se va separando insoluble. Tales disoluciones, sólo es pues posible prepararlas por calefacción al baño maría de vapor; todo lo cual es también extensivo, naturalmente, a los otros dos restantes azoicos obtenidos y objeto de atención especial.

2.º R = C_5H_4N : Ácido 2-piridinamidosulfonil-1'-benceno-4'-azo-5''-acetilsalicílico (ácido «sulfapiridinazoacetilsalicílico»). Punto de fusión: 244-245°, descomponiéndose.

ANÁLISIS. — Calculado para $C_{20}H_{16}O_6N_4S$: N = 12,72 %; hallado: N = 12,31 %.

El producto se presenta en dos formas desmótropas, una lábil roja y otra estable amarilla, y de esta interesante propiedad nos ocuparemos con mayor detalle.

Ambas formas consisten en un fino polvo, que ofrece la característica especial con relación a los demás azoicos del mismo tipo, incluyendo el similar derivado de la sulfanilamidopiridina y del ácido salicílico, de no precipitar en medio ácido.

Es soluble en agua, en alcohol y en acetona, e insoluble en benceno.

y en éter, comunicando a sus disoluciones la coloración original del producto. La forma roja es algo menos soluble que la amarilla.

3.º $R = C_6H_4NS$: Ácido 2-tiazilamidossulfonil-1'-benceno-4-ázo-5"-acetilsalicílico (ácido «sulfatiazilazoacetilsalicílico»). Punto de fusión: descomposición lenta entre 233-240°.

ANÁLISIS. — Calculado para $C_{18}H_{14}O_6N_4S_2$: $N = 12,55\%$; hallado : $N = 12,09\%$.

El producto se presenta en forma de fino polvo, de color pardo rojizo amarillento, muy poco soluble en el agua, insoluble en benceno y soluble en alcohol, en acetona y en éter. Todas estas disoluciones son amarillas.

Se disuelve perfectamente en las disoluciones alcalinas coloreándolas en rojo intensísimo, de las que precipita al acidularlas.

4.º $R = C_6H_4NS$: Se trata del azoico derivado del 2-sulfanilamido-4-metiltiazol, tan inestable que se resinifica rápida y espontáneamente, de modo progresivo, ya desde su misma obtención ; por lo que nos fué imposible estudiarlo.

Las determinaciones de nitrógeno las efectuamos según KJELDAHL, pero con la modificación citada por E. PFANKUCH (144), para los azoicos y colorantes azoicos.

En la identificación de todas estas combinaciones seguimos el método más suave de su reducción por el hidrosulfito sódico en medio alcohólico hasta decoloración (R. STOERMER (145)), que ocurre con regeneración del compuesto sulfanilamídico original y formación del ácido amino-5-salicílico, ya obtenido por ARMIN FISCHER y SCHAAER ROSENBERG (146) y por GRANDMOUGIN (147), entre otros autores, en procesos de reducción similares.

Los productos dan la halocromía característica con el ácido sulfúrico concentrado ; la del primero es amarillo rojiza ; la del segundo netamente amarilla y la del tercero anaranjado intenso.

En cuanto a la síntesis de los mismos, hemos observado que la copulación en medio alcalino conduce siempre a los derivados salicílicos cuando se opera con disoluciones de álcalis fuertes (sosa cáustica), según se acostumbra, debido a hidrólisis del ácido acetilsalicílico durante el proceso.

Respecto a la hidrólisis del ácido acetilsalicílico, su investigación es muy sencilla. Hemos partido de un ácido purísimo sin haber observado en el mismo traza alguna de ácido salicílico, a juzgar por la ausencia total de la intensa coloración violeta característica de la presencia del hidróxilo fenólico libre del ácido salicílico, frente a las disoluciones de cloruro férrico, operando en medio neutro o ligeramente ácido.

Se trata, como es sabido, de una reacción muy sensible, que en

nuestro caso permitía seguir la marcha de la hidrólisis de las disoluciones del ácido acetilsalicílico, por ser proporcional la intensidad de la coloración a la de la acción hidrolítica ejercida por los álcalis sobre dicho ácido, cuya acción es bastante enérgica (148).

Procedimos, por lo tanto, a ensayar la estabilidad del ácido acetilsalicílico en medio alcalino, a cuyo fin era preciso, naturalmente, neutralizar hasta ligera acidez las disoluciones correspondientes después de cada ensayo, para practicar la reacción con el cloruro férrico sin riesgo alguno de formación de hidróxido férrico coloidal.

Las disoluciones de hidróxido sódico, incluso al diez por ciento y a baja temperatura, ejercen un efecto hidrolítico demasiado rápido para su aplicación al caso presente; pero, además, aun operando a mayor dilución, es práctica y lógicamente imposible evitar la formación de ácido salicílico, dada la conocida acción desacetilante enérgica de las disoluciones de hidróxido sódico o potásico. Dicha acción se deja incluso sentir sobre los propios derivados azoacetilsalicílicos, obtenidos en las condiciones que exponremos, con sólo disolverlos en las referidas disoluciones a la temperatura ambiente, para reprecipitarlos por acidificación de las mismas; todo ello de fácil comprobación mediante determinaciones de puntos de fusión mixtos al compararlos con los respectivos derivados azosalicílicos correspondientes.

Partiendo, pues, de tales antecedentes, ensayamos la estabilidad del ácido acetilsalicílico en medio amoniacal, observando que es perfectamente estable en disoluciones del dos al tres por ciento en NH_3 (preparadas por ejemplo, aproximadamente, diluyendo al diez por ciento en volumen las disoluciones acuosas concentradas de amoníaco de 22°Bé), sobre todo a baja temperatura.

Después de resuelto este aspecto decisivo de la síntesis y teniendo en cuenta que las copulaciones en medio amoniacal son corrientes en la industria de colorantes azoicos (149), efectuamos las presentes según la técnica acostumbrada, o sea vertiendo al efecto la sal de diazonio de la sulfanilamida o la de los derivados correspondientes, sobre la disolución amoniacal del acetilsalicilato amónico e interrumpiendo la adición cada vez que se formaba un precipitado, para redisolverlo por adición de la cantidad necesaria en ligero exceso de una disolución acuosa de hidróxido amónico, preparada diluyendo la original concentrada en un peso igual de agua y hielo machacado.

Las sales de diazonio las obtuvimos por diazoación de los clorhidratos de la sulfanilamida y derivados, en presencia de abundante agua y hielo machacado. Aunque los clorhidratos cristalicen en dichas condiciones, se redisuelven por sí solos durante el proceso, para acabar precipitando las sales de diazonio correspondientes, en forma de masa

cristalina amarilla; ya que, como es sabido, constituye dicha insolubilidad una propiedad de los derivados del ácido sulfanílico. Durante todo este proceso y durante la copulación, es necesario mantener las masas reaccionantes en continua y enérgica agitación y en presencia de abundante hielo machacado, como es lógico.

Para la práctica de la copulación se tiene dispuesta la disolución amoniacal de acetilsalicilato amónico, mezclada con dos o tres veces su peso de hielo machacado. Dicha disolución se prepara a partir de un mol (pesado en ligero exceso), de ácido acetilsalicílico purísimo y de 720 c. c. de la disolución de hidróxido amónico de referencia, resultante de diluir al 10 por ciento la disolución concentrada de 22°Bé; todo ello por cada mol del compuesto sulfanilamídico correspondiente a diazoar.

Si se desea obtener los derivados azosalicílicos, basta sustituir el ácido acetilsalicílico, por una cantidad equimolecular de ácido salicílico o de salicilato sódico, para proceder de modo idéntico; o bien operando en disolución de hidróxido sódico al diez por ciento. Puede efectuarse además la copulación en presencia de un exceso prudencial de álcali, o sea sin interrupción alguna bajo tal aspecto.

Dispuesta la sal de diazonio correspondiente, en forma de suspensión (papilla), mezclada con abundante hielo machacado, se vierte sobre la del ácido a copular, del modo ya indicado y con continua y enérgica agitación. Resultan así unas disoluciones algo turbias e intensísimamente coloreadas, que después de proseguir la agitación durante unos treinta minutos, quedan completamente transparentes.

Hacia el fin de la copulación conviene, sobre todo en el caso de los derivados azoacetilsalicílicos, ir tomando muestras de mezcla reaccionante en un tubo de ensayo, para tener una idea aproximada del exceso de álcali presente en cada muestra, previa adición de ácido clorhídrico diluído hasta producirse el viraje correspondiente a la descomposición de la sal del ácido resultante de la copulación. De este modo, cualquier posible gran exceso de álcali puede corregirse por neutralización aproximada del exceso mediante la misma disolución de ácido clorhídrico u otra de igual concentración.

Mientras tanto, se prepara una disolución de ácido clorhídrico, diluyendo el concentrado en unas dos veces su volumen de agua, y al cabo de una hora de hallarse abandonada a la temperatura ambiente la disolución alcalina del azoico obtenido, se va agregando lentamente sobre la misma con agitación el ácido clorhídrico diluído, hasta que vira. Se observa entonces una lenta y sucesiva sedimentación del producto en forma de precipitado coposo.

Las disoluciones alcalinas del producto no deben abandonarse exce-

sivamente en espera de practicar con ellas este tratamiento final, ya que se alteran de un día para otro.

Tampoco es conveniente abandonar del mismo modo los precipitados obtenidos, aunque sean algo más estables, sino que debe separarse en seguida cada precipitado por filtración al vacío enérgico (a la trompa la operación es muy lenta, aun previa decantación de la capa acuosa), para lavarlo con agua, escurrirlo y deshidratarlo mediante lavado con alcohol primero y después con éter, terminando escurriéndolo por prensado muy enérgico.

Las tortas que así resultan se machacan y extienden en un papel de filtro o plato poroso y en un desecador al vacío sobre ácido sulfúrico, con lo que queda el producto obtenido en cada caso perfectamente pulverizable y en disposición de purificación mediante disolución en alcohol o acetona acuosos o anhidros, para recrystalización o precipitación concentrando al vacío la disolución correspondiente. La calefacción durante el tratamiento completo debe efectuarse al baño maría de agua o todo lo más de vapor. Se obtienen rendimientos casi cuantitativos.

Nueva confirmación experimental de los hechos expuestos. — Conforme consta precedentemente, los productos de la copulación es preciso deshidratarlos mediante lavado con alcohol seguido de otro lavado con éter para prensado enérgico de los mismos en un filtro prensa. Este tratamiento es aconsejable, aunque no imprescindible, con los azoderivados de la sulfanilamida y de la sulfanilamidopiridina (salvo la forma roja lábil del correspondiente al ácido acetilsalicílico de esta última); toda vez que bajo la acción de la humedad a la temperatura ambiente, sufren una descomposición poco apreciable. En cambio resulta por completo ineludible con los azoderivados del sulfanilamidotiazol, pues en caso de suprimirlo se van obscureciendo rápidamente, perdiendo su estructura y aspecto, para quedar reducidos a simples masas resinosas, de color negro. Esta descomposición la experimentan tan intensamente los azoderivados del sulfanilamidometiltiazol, que ni aun tratados con alcohol y éter de modo idéntico es posible evitarla, hasta el extremo de ocurrir desde el preciso momento de la formación del azoico, tanto en medio alcalino, como después en medio ácido, y con notable rapidez a juzgar por la formación de una materia resinosa que se va sedimentando de las disoluciones alcalinas; o por el obscurecimiento progresivo del precipitado obtenido al acidular; síntomas estos que tan sólo los muestran los restantes azoicos con gran lentitud y aun únicamente al cabo de transcurridas varias horas desde la copulación.

Por otra parte, los azoderivados del ácido acetilsalicílico obtenidos,

tienen un punto de fusión muy elevado, conforme se habrá observado, y ello lo interpretamos de acuerdo con el carácter iónico dipolar de las combinaciones de este tipo, perfectamente evidente en el caso de los azoicos de la sulfanilamidopiridina y del sulfanilamidotiazol, por poseer una función amina terciaria en sus moléculas respectivas, inexistente en el caso de la sulfanilamida, cuyo átomo de nitrógeno terminal es, en cambio, de naturaleza amídica; lo que también concuerda con el más bajo punto de fusión del azoico derivado de la misma.

Tal elevación en el punto de fusión de estos azoicos derivados del ácido acetilsalicílico, la interpretamos como un aumento del carácter salino interno de dichas combinaciones, debido a la desaparición del resto de acidez no susceptible de compensación intramolecular, gracias a hallarse bloqueado en ellas por esterificación, el hidróxilo fenólico correspondiente al ácido salicílico, como es sabido.

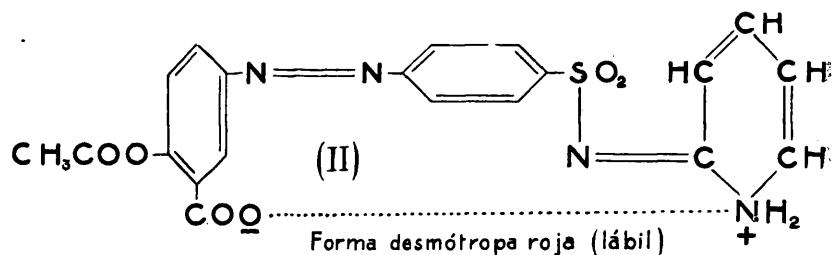
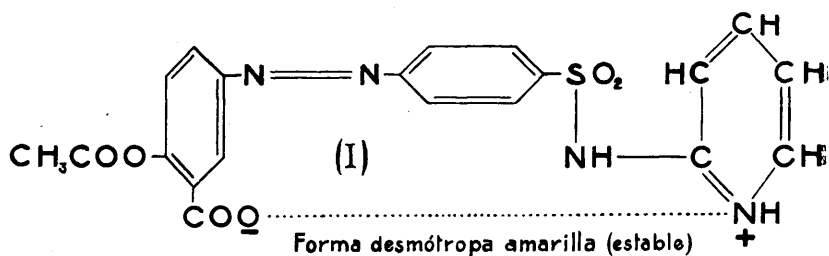
Además, los puntos de fusión de los azoicos derivados del ácido acetilsalicílico aumentan desde el correspondiente al derivado de la sulfanilamida, el menor de todos, hasta el de los derivados del sulfanilamidotiazol y de la sulfanilamidopiridina, siendo el de esta última el más alto; conforme en absoluto con el aumento del carácter básico de la respectiva función nitrogenada terminal.

Todo ello concuerda con las propiedades salinas manifiestas del ácido piridinamidossulfonilbenceno-azo-acetilsalicílico, que ofrece la propiedad interesantísima en nuestro caso de existencia en las dos formas desmótropas ya mencionadas, mientras que del ácido tiazilamidossulfonilbenceno-azo-acetilsalicílico, ninguna forma desmótropa hemos observado en cambio.

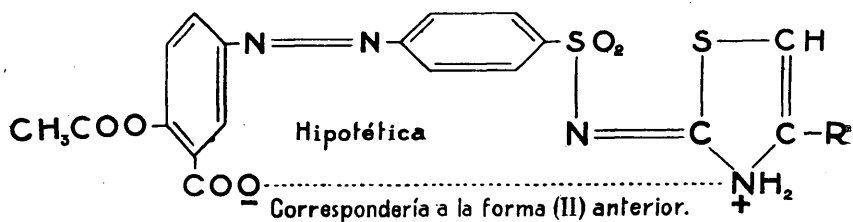
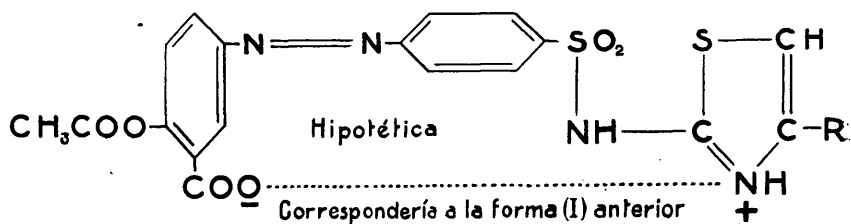
Tanto la inestabilidad del azoico derivado del sulfanilamidometiltiazol, como la mayor estabilidad del correspondiente al sulfanilamidotiazol, así como también el hecho de no haber observado fenómeno alguno de desmotropía en este último, son perfectamente concordantes con nuestras interpretaciones teóricas expuestas al principio de esta cuarta y última parte del capítulo primero.

Pero como quiera que es por completo aplicable al caso de los mencionados azoicos todo lo que entonces hicimos constar al efecto respecto al sulfanilamidometiltiazol y al sulfanilamidotiazol — puesto que tan sólo a la influencia de las estructuras tiazólicas de los respectivos restos en la molécula azoica, cabe atribuir lógicamente la inestabilidad de los azoderivados correspondientes —, vamos, pues, a ocuparnos de la desmotropía en cuestión, empezando por referirla a la estructura de los derivados azoicos tiazólicos, para extendernos después en algunas consideraciones sobre los hechos experimentales básicos de dicha desmotropía.

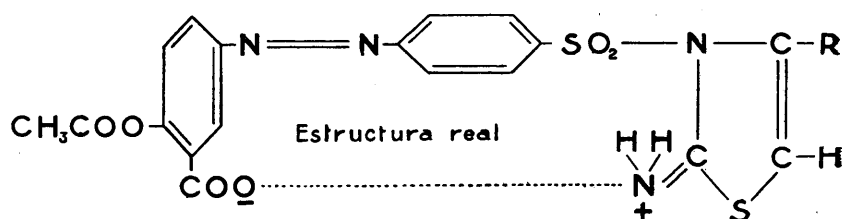
Y en primer lugar, a cada una de las dos formas desmótropas de referencia le asignamos la siguiente estructura, correspondiente a la de una sal interna de tipo betáinico, cuya denominación más precisa sería en todo caso la de piridinamidosulfonilbenceno-azo-acetilsalicitato:



Esta desmotropía, caso de existir en los derivados azoicos tiazólicos, sólo sería posible interpretarla de acuerdo con las siguientes estructuras:



Pero la estructura de los derivados azoicos concordante con la que hemos asignado a las combinaciones sulfanilamídicas tiazólicas es la siguiente, conforme se recordará:



Que excluye toda posibilidad de desmotropía, según es fácil deducir de su simple examen, e interpreta por lo tanto los hechos observados experimentalmente, incluso al tener en cuenta que la síntesis de la sal de diazonio inicial se efectúa por diazoación en medio ácido del clorhidrato del sulfanilamidotiazol, o sea correspondiéndole la estructura normal asignada por nosotros.

Base experimental en favor de la existencia de la desmotropía de referencia. — Conforme hemos hecho constar, los productos de la copulación de las sales de diazonio de la sulfanilamida y derivados sulfanilamídicos estudiados por nosotros, precipitan al acidular las disoluciones alcalinas resultantes de la reacción. Esto, que es general en todos ellos, deja en cambio de realizarse tan sólo en el caso de la síntesis del ácido piridinamidossulfonilbenceno-azo-acetilsalicílico, que constituye una excepción, incluso comparado con el derivado análogo salicílico. Así como el ácido piridinamidossulfonilbenceno-azo-salicílico sigue la regla normal de precipitación en medio ácido, no ocurre lo propio con el ácido piridinamidossulfonilbenceno-azo-acetilsalicílico. El producto de la reacción no precipita en medio ácido, a diferencia de todos los casos anteriores, sino que se deposita lentamente a pH comprendido entre 7 y 10, en forma de polvo cristalino, poco soluble en las disoluciones alcalinas y muy soluble en las ácidas; lo que tiene efecto de acuerdo con los siguientes hechos experimentales:

a) El producto de la copulación es, pues, soluble en el agua; muy soluble en medio ácido, y poco en medio alcalino.

b) Cambia totalmente de aspecto según el pH de la disolución amoniacal de obtención del mismo, de tal modo que si se efectúa la copulación manteniendo el pH del medio ligeramente superior a 7 (*) durante todo el proceso (las determinaciones de pH las efectuamos con papel indicador universal Merck, o sea de manera aproximada), se

(*) No mayor de 7'5 aprox.

separa un polvo cristalino de hermoso color rojo claro, mientras que operando a pH comprendido entre 8 y 10, o sea similar al acostumbrado en los demás casos, el polvo cristalino obtenido es de color amarillo.

c) El líquido resultante de la copulación es de color anaranjado pálido, en medio alcalino y en disolución diluída. Al acidularlo se vuelve amarillo, sin formación de precipitado alguno.

d) Concentradas al baño de vapor las aguas madres alcalinas de obtención de los sólidos pulverulentos de referencia; pero acidulándolas antes de concentrarlas, mediante adición de ácido clorhídrico diluído hasta dejarlas a pH comprendido entre 1 y 3, separan un producto que cristaliza en forma de pequeñas agujas prismáticas amarillentas, de punto de fusión 155-157°; muy soluble en agua.

Dichas disoluciones clorhídricas, concentradas son de color anaranjado bastante intenso; pero viran al amarillo canario mediante dilución.

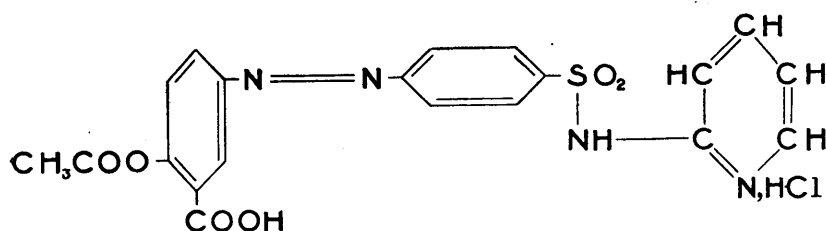
Recristalizadas en agua las indicadas agujas, quedan de color amarillo y su punto de fusión es de 160-162°.

Tanto el polvo cristalino de hermoso color rojo claro como el de color amarillo, tienen ambos el mismo punto de fusión de 244-245°, con descomposición, ya mencionado en páginas anteriores; el punto de fusión mixto no varía. De hecho consistirían por lo tanto en la misma substancia, si no fuera porque el producto de color rojo se transforma con lentitud en el amarillo bajo la acción de la luz; pero rápidamente al calentarlo entre 140-150°, cuya transformación se puede observar procediendo poco a poco en los aumentos de temperatura durante las determinaciones de puntos de fusión.

Tratadas con ácido clorhídrico diluído ambas substancias, la roja y la amarilla, se disuelven perfectamente y al concentrar al baño maría dan un producto idéntico, muy bien cristalizado en forma de agujas prismáticas amarillas, de punto de fusión 160-162°. El punto de fusión mixto no varía, así como tampoco el correspondiente a su comparación con las agujas de igual punto de fusión mencionadas precedentemente en el apartado d).

Recristalizada dos veces en agua destilada dicha substancia, da a la llama la reacción característica de los halógenos, según la prueba de BEILSTEIN; lo que no es concluyente en el caso presente, toda vez que algunos compuestos de la piridina también la dan. Sin embargo, su calcinación con la cal sodada para identificación del cloro mediante el nitrato de plata, es también positiva.

Por lo tanto, se trata seguramente de un clorhidrato, que no lo estudiamos con mayor detalle, y al que correspondería en todo caso la siguiente constitución:



Sometido este compuesto a la acción del amoníaco diluido, separa un producto de color netamente amarillo, de forma pulverulenta y aspecto cristalino, cuyo punto de fusión es de 243° , con descomposición. Su punto de fusión mixto con la forma amarilla (I) del piridinamido-sulfonilbenceno-azo-acetilsalicílico es de $243-245^{\circ}$, consistiendo, por lo tanto, en la misma substancia.

Comparando lo expuesto con lo que ocurre en el caso de los demás azoicos estudiados, se observa un comportamiento distinto en ambos tipos de combinaciones, pues así como el azoderivado piridínico es, según se ha visto, muy soluble en medio ácido, los restantes lo son, en cambio, en medio alcalino.

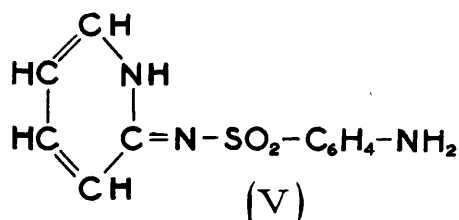
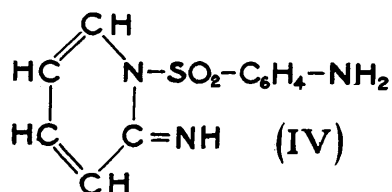
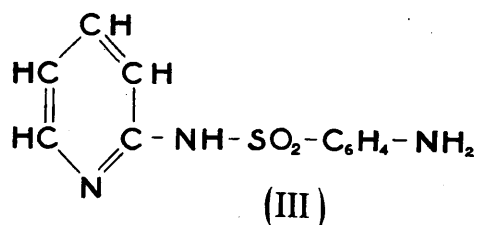
La mayor estabilidad de la sal interna del azoico piridínico en medio alcalino la relacionamos con el fuerte carácter básico del átomo de nitrógeno amínico terciario del anillo piridínico frente al grupo carboxílico del resto acetilsalicílico de la misma molécula; de cuya particularidad ofrece en nuestro concepto un ejemplo extremo opuesto el ion dipolar del ácido sulfanílico, por el predominio intramolecular del carácter ácido frente al básico. Mientras que éste es soluble en las disoluciones alcalinas diluidas y en el ácido clorhídrico concentrado, nuestro azoico piridínico lo es, en cambio, en las disoluciones ácidas diluidas y en las alcalinas concentradas; si bien serían necesarios mayores datos experimentales referentes a dicho azoico, para llegar a conclusiones más precisas sobre esta cuestión.

Después de cuanto antecede creemos haber aportado suficientes hechos experimentales en apoyo de la constitución salina intramolecular del producto estudiado.

La estructura de las dos formas desmótropas (I) y (II), se halla de acuerdo con los trabajos de M. L. CROSSLEY, E. H. NORTHEY y MARTIN E. HULTQUIST (150), sobre la posibilidad de existencia de la 2-aminopiridina en las dos formas tautómeras que los mismos exponen y cuyo criterio hemos tenido en cuenta en nuestro caso al asignar las referidas estructuras a las formas desmótropas del ácido piridinamidossulfonilbenceno-azo-acetilsalicílico.

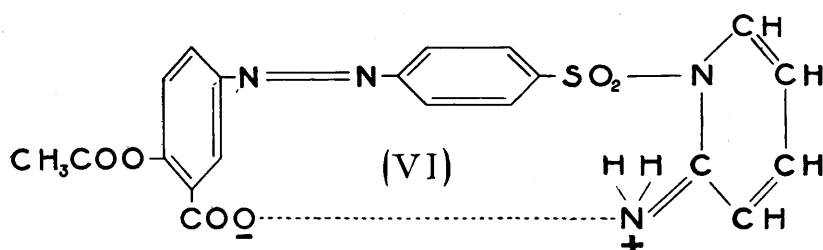
Partiendo de la posibilidad de existencia de la 2-aminopiridina en

las dos formas tautómeras indicadas y apoyándose en una serie de hechos experimentales, llegan dichos autores a la conclusión de que la estructura correcta de la 2-sulfanilamidopiridina es la (III) y no las (IV) y (V):



Por otra parte, M. A. PHILLIPS (151), discutiendo las conclusiones de CROSSLEY, NORTHEY y HULTQUIST sobre la constitución de la sulfanilamidopiridina, considera más verosímil que la misma consista en una mezcla tautómera de las formas (IV) y (V).

La forma (V) es la correspondiente a la (II), asignada por nosotros a la forma roja lábil del ácido piridinamidossulfonilbenceno-azo-acetilsalicílico, mientras que la (III) es la de la forma (I) amarilla estable de dicho ácido, que debe asignársele de acuerdo con CROSSLEY, NORTHEY y HULTQUIST y contrariamente a las conclusiones de M. A. PHILLIPS, en virtud de las cuales habríamos adoptado la siguiente, de tipo similar a la propugnada por nosotros para los azo derivados tiazólicos estudiados:



Quedaba, pues, planteado el problema de saber cuál de las dos estructuras, (I) o (VI), debíamos asignar a la forma amarilla estable del ácido piridinamidossulfonilbenceno-azo-acetilsalicílico.

De la comparación de las estructuras (II) y (VI), se deduce que en ellas el átomo de nitrógeno heterocíclico se halla enlazado lo mismo que si formara parte de un anillo piperidínico y por lo tanto su respectivo átomo de nitrógeno aminico cuaternario, heterocíclico o lateral, habría de funcionar en ambos casos con un carácter básico similar al del átomo de nitrógeno funcional de las bases de amonio cuaternarias alifáticas. Ahora bien, teniendo en cuenta que las sales internas betaínicas de esta clase, al igual que las sales de las bases piperidínicas, debían ejercer sobre el organismo animal una acción tóxica curarizante violentísima, resultaba, pues, interesante su estudio, sobre todo en relación con determinados trabajos que veníamos efectuando en colaboración con el profesor JIMÉNEZ VARGAS, en otra dirección.

Ensayadas por lo tanto ambas formas desmótropas comparativamente con los demás derivados azoicos sulfanilamídicos obtenidos (J. JIMÉNEZ VARGAS y J. MONCHE ESCUBÓS (152)), no observamos una toxicidad de la forma amarilla superior a la corriente en todos ellos. En cambio, del examen de los datos experimentales correspondientes a la forma roja lábil del ácido piridinamidossulfonilbenceno-azo-acetilsalicílico, resulta la misma de una toxicidad tal que la dosis de 3,3 mgr. por kilo de peso de animal, administrada endovenosamente, es suficiente para causar la muerte unos tres minutos después de la inyección.

Los hechos expuestos por el profesor JIMÉNEZ VARGAS y por nosotros en el trabajo de referencia, representan, en nuestro concepto, una confirmación experimental biológica en apoyo de las estructuras (I) y (II) asignadas a las dos formas desmótropas estudiadas.

CAPITULO SEGUNDO

TECNICAS PREVIAS DE LABORATORIO PARA LA SINTESIS INDUSTRIAL DEL PRODUCTO

PRIMERA PARTE

Obtención del clorhidrato de la 4-metil-2-tiazilamina

Generalmente hemos mostrado nuestras preferencias en todo este trabajo por las denominaciones de clorhidrato del 2-amino-4-metiltiazol o de la 4-metil-2-tiazilamina, aplicadas de modo indiferente a la sustancia de cuya síntesis vamos a ocuparnos en esta primera parte, conforme se habrá observado, y sin prestar atención en cambio a la de cloruros de 4-alcohol o aroil-2-tiazilamonio, que emplean por ejemplo para tal tipo de combinaciones CHARLES D. HURD y NORMAN KHARASCH (153), a pesar de satisfacernos; pero teniendo en cuenta al efecto las consideraciones de R. LOCQUIN (154).

Hecha esta salvedad sólo hemos de añadir que la tiourea necesaria para nuestros trabajos la utilizamos generalmente de procedencia extranjera y que al rectificar la monocloroacetona operábamos siempre en presencia de una pequeña cantidad (alrededor de un uno por ciento) de magnesia calcinada, y poniendo además el colector del aparato de destilación en comunicación con el exterior mediante un largo tubo de vidrio, unido en su extremo a un tubo de cloruro cálcico, no sólo a fin de evitar todo ingreso de humedad en el aparato, sino incluso las molestias derivadas de los efectos de la monocloroacetona sobre el organismo. A esto último se presta igualmente el dispositivo de absorción intercalado en la figura 3 entre el matraz de tres bocas y la trompa de agua, con sólo dar suficiente paso a la corriente de aire de arrastre que entra por el tubo central del mismo; aunque aplicado dicho dispositivo a los colectores de destilados obtenidos con corrección de temperaturas, puede ser causa de errores por disminución de presión. Tales dis-

positivos deben hallarse previstos en los aparatos de destilación de cloroacetona, sobre todo con miras a cualquier alteración eventual en el suministro del agua de circulación del refrigerante correspondiente; detalle éste de interés para una práctica asidua de dichas operaciones.

Técnica preparatoria. — Empleamos el aparato esquematizado en la figura 3, cuyo matraz reactor de tres bocas va montado sobre un baño de agua provisto de termómetro; pero suprimido en el dibujo a fin de hacer más claramente visible el detalle del cierre hidráulico utilizado. Los demás detalles se deducirán con sólo un examen del indicado dibujo.

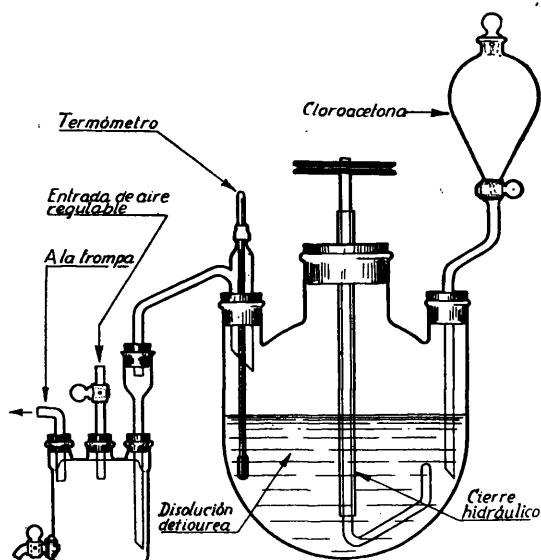


Fig. 3.

Se empieza por preparar una disolución de tiourea en unas cinco veces su peso de agua, de modo que el volumen total ocupado por la masa líquida sea la mitad del correspondiente a la capacidad del matraz de reacción. Introducidas en éste el agua y la tiourea, se pone en marcha el agitador mecánico, mientras se va calentando el agua del baño hasta completa disolución de la misma, sin interrumpir ya más la agitación hasta el fin del proceso.

En el embudo de llave del aparato se habrá depositado una cantidad de monocloraacetona equimolecular respecto a la de tiourea; pero empleando ésta última en ligerísimo exceso (del orden de un 4 por ciento). Cuando la temperatura del baño oscila alrededor de los 25°, se vierte

de una sola vez la cuarta parte de la monocloroacetona, suprimiendo la calefacción del agua del baño.

Se agrega inmediatamente otra cuarta parte de monocloroacetona y hasta incluso la siguiente, de modo que la temperatura de la mezcla líquida reaccionante alcance los 50°, manteniéndose alrededor de dicha temperatura, y coadyuvando a tal fin mediante la adición del resto de la monocloroacetona a la velocidad conveniente.

Cuando la temperatura de la mezcla reaccionante tiende a descender se vuelve a calentar el agua del baño, cuya temperatura habrá aumentado por efecto del calor desprendido en la reacción. Dicha calefacción se realiza poco a poco, de modo que la temperatura de la mezcla reaccionante vaya aumentando gradualmente hasta alcanzar la de unos 60°. El tiempo invertido en todas estas operaciones es de una a dos horas, como máximo.

Se mantiene entonces durante una hora y media la calefacción de la mezcla reaccionante a 60-65° para proseguirla por fin a 65-70° en el transcurso completo de otra hora.

El líquido queda coloreado en amarillo pálido y a fin de eliminarle cualquier posible vestigio de monocloroacetona inalterada — aunque improbable, pero capaz de olor molesto si todavía lo hubiera —, es siempre una buena precaución la de agregarle de un uno a un dos por ciento de carbón decolorante muy activo, para mantenerlo en agitación hasta enfriamiento a la temperatura ambiente en dichas condiciones, antes de interrumpir definitivamente la marcha del agitador mecánico.

Efectuada la filtración del líquido a la temperatura ambiente, puede ya ser descompuesto bajo capa etérea mediante el bicarbonato sódico a condición de tratar seguidamente las disoluciones etéreas del aminometiltiazol obtenido, para su empleo inmediato en la condensación con el cloruro del ácido acetilsulfanílico.

Conforme ya lo hemos hecho constar en este trabajo, nosotros preferimos aislar el clorhidrato, para lo cual basta evaporar a sequedad al baño maría de vapor el líquido de referencia, contenido en una ancha cápsula de porcelana, o bien realizarlo aun mejor operando a presión reducida, mediante calefacción por un simple baño de agua caliente, del líquido contenido en el correspondiente matraz provisto de capilar, o sea dispuesto del modo corriente al efecto.

La masa cristalina de clorhidrato que así resulta se traslada a un desecador al vacío sobre ácido sulfúrico y queda entonces a punto de ser utilizada o de guardarla debidamente envasada, según convenga.

RENDIMIENTOS: Del 70 al 75 por ciento de la cantidad teórica de clorhidrato de metiltiazilamina, calculada en función de la monocloro-

acetona de partida, por haberse empleado la tiourea en exceso (de un 4 por ciento).

El rendimiento práctico medio sobre la base de la cantidad de monoclороacetona es del 117,9 por ciento.

Todo ello partiendo de mezclas reaccionantes compuestas, por lo tanto, en la siguiente proporción:

Monoclороacetona	92,5 gr. (1 mol)
Tiourea	79,0 gr. (1 mol + 3 gr.)
Agua	400,0 gr.

Con lo que se obtendrán 109 gramos de clorhidrato de la metiltiazilamina, por término medio, referidos a producto completamente anhidro.

SEGUNDA PARTE

Técnica preparatoria del 2-sulfanilamido-4-metiltiazol

Como quiera que la descomposición del clorhidrato de la metiltiazilamina, la condensación con el cloruro del ácido acetilsulfanílico y la hidrólisis y purificación final del producto constituyen sin duda alguna un conjunto de operaciones especiales del mismo proceso de obtención del sulfanilamidometiltiazol, comprendidas todas ellas por lo tanto dentro de una sola fase de dicho proceso, las hemos incluido en esta segunda parte del presente capítulo para ocuparnos sucesivamente de cada una.

Descomposición del clorhidrato de la metiltiazilamina. — Una cantidad de clorhidrato de metiltiazilamina previamente pesada de modo aproximado (toda vez que el producto obtenido al cristalizar en masa el residuo de la evaporación a sequedad al baño maría del líquido inicial resultante, contiene, evidentemente, cantidades variables de agua), se disuelve en unas seis veces su peso de agua, operando en frío y con agitación, siendo, desde luego, conveniente que el clorhidrato se halle bien desmenuzado en trozos pequeños.

A la disolución resultante se le añade de un cinco a un seis por ciento de carbón decolorante, calculado sobre la cantidad de clorhidrato de partida, y operando siempre en frío (a la temperatura ambiente); pero con enérgica agitación de la masa líquida durante la adición del carbón decolorante y sin interrumpir la agitación hasta media hora después de dicha adición. Se abandona en estas condiciones la masa líquida durante veinticuatro horas, agitándola de vez en cuando, y por fin se filtra, quedando así la disolución primitivamente coloreada en amarillo más o menos rojizo o en anaranjado, de color amarillo pálido, algo verdoso, muy débil; pero casi incolora.

Una vez decolorada la disolución, se le añade muy poco a poco y con agitación, bajo capa etérea, un ligero exceso de bicarbonato sódico, directamente en substancia; lo que da lugar al correspondiente desprendimiento de gas carbónico, con abundante formación de espuma.

hacia el fin de la neutralización de dicha disolución, por separarse simultáneamente grandes cantidades de aminometiltiazol, en forma de emulsión. Todas estas operaciones las efectuamos en un vaso de precipitados de forma alta y vidrio grueso.

El líquido, inicialmente de reacción ácida, queda, una vez añadido el ligero exceso de bicarbonato, en condiciones de separarle a fondo todo el aminometiltiazol formado, mediante extracción etérea. Para ello, se vierte en el mismo vaso de precipitados una mayor cantidad de éter, agitando seguidamente la masa líquida con gran energía. A menudo se observa una gran formación de espuma al efectuar esa agitación en presencia de éter; por ello conviene añadirlo lentamente, sobre todo en evitación de que el contenido del vaso rebose, perdiéndose así parte del mismo, cosa que tan sólo puede ocurrir inmediatamente después de añadido el éter, al iniciarse la agitación enérgica de la masa líquida.

Una vez perfectamente agitada la masa líquida, se deja reposar hasta que se separa en dos capas: una inferior, acuosa, y otra superior, etérea. Ambas capas se introducen en un embudo de decantación de paredes gruesas y tamaño adecuado; detalle este muy interesante, como se comprenderá, para poder efectuar la extracción de modo conveniente, a fin de trabajar en las mejores condiciones.

Después de introducida la masa líquida total en el embudo de decantación, se sacuden enérgicamente las dos capas y se deja reposar la masa líquida hasta que se vuelva a separar de nuevo en dos capas (con frecuencia no se observa claramente una línea divisoria entre ambas capas, por quedar parte de bicarbonato retenido junto con la espuma que sobrenada). Se decanta entonces la capa inferior acuosa, hasta alcanzar la espuma que sobrenada y que contiene siempre cierta cantidad de disolución etérea del aminometiltiazol, emulsionada.

La capa acuosa decantada, así como el residuo de bicarbonato en exceso, se vuelven a tratar con el éter en la misma forma inicial y la masa líquida total resultante después de la agitación enérgica, se introduce en el embudo de decantación para sacudir enérgicamente todo el contenido del embudo. Al permanecer en reposo, quedan las dos capas correspondientes: una inferior, acuosa, que se tira, y la superior, etérea, formada por la disolución procedente de la primera y segunda extracciones mencionadas.

Dicha masa etérea total, que contiene aún agua emulsionada y parte de bicarbonato en suspensión, se lava dos o tres veces con agua, sacudiéndola enérgicamente cada vez, hasta lograr una separación franca de la masa líquida total, en las dos capas, de modo que se destaque claramente la línea divisoria entre ambas.

Decantada entonces cuidadosamente la capa inferior acuosa, se añade cloruro cálcico seco, escoriforme y de grano grueso, de modo que ocupe, aproximadamente, hasta la tercera parte del volumen de la capa etérea. Se sacude ésta enérgicamente varias veces, hasta que después de permanecer en reposo no se observe la menor separación de parte acuosa inferior, que se decanta cada vez.

La disolución etérea así dispuesta en el embudo de decantación, bien tapado y en presencia de todo el cloruro cálcico fundido restante (si es preciso se le añade la cantidad necesaria para que ocupe alrededor de la tercera parte del volumen de la disolución etérea), se abandona en reposo durante veinticuatro horas como mínimo, o mejor durante dos días completos. De todos modos, en estas condiciones se conserva prácticamente inalterada durante varios días, no afectándole sensiblemente, ni aun la acción de la luz solar, conforme ya hemos expuesto en otro lugar de este trabajo.

Frecuentemente, en el tratamiento inicial de la capa etérea con el cloruro cálcico anhidro, se observa la aparición de un gran enturbiamiento, muy molesto para la práctica de las decantaciones correspondientes. El indicado enturbiamiento se debe a la formación de un precipitado de carbonato cálcico, por la presencia de anhídrido carbónico libre en la disolución etérea, como consecuencia de una práctica defectuosa de las operaciones de lavado con agua. En caso necesario se filtra la disolución y se vuelve a tratar con cloruro cálcico.

Para la práctica de las operaciones de extracción indicadas, hemos empleado siempre, sin inconveniente posterior alguno, el éter dietílico industrial desnaturalizado, de sesenta y cinco grados.

Si se ha operado bien, lo que se consigue siempre muy fácilmente, queda la disolución etérea de color amarillo pálido, sin tinte alguno rojizo. Una muestra de la misma, no debe, además, enturbiarse, pues todo ello es prueba evidente de que el aminometiltiazol se ha oxidado parcialmente, según ya hemos indicado en otro lugar del presente trabajo.

Estas disoluciones etéreas, al evaporarlas a sequedad, operando conforme exponemos más adelante, dejan un residuo de aminometiltiazol de color amarillo ámbar, o todo lo más con un tinte rojizo débil. Se obtiene, aproximadamente, de un sesenta a un setenta por ciento de aminometiltiazol, calculado en función de la cantidad en peso de clorhidrato de partida, dependiendo ello, naturalmente, de las impurezas que el clorhidrato contenga, principalmente la humedad.

RENDIMIENTO MEDIO: El 85 % de la cantidad teórica.

El volumen total de la capa etérea final resultante, es de unos ocho-

cientos centímetros cúbicos por cada cien gramos de aminometiltiazol disuelto.

Es detalle muy importante para el buen resultado de todo lo expuesto, la calidad del cloruro cálcico a emplear: debe ser un producto perfectamente anhidro y escoriforme. Nosotros hemos empleado al efecto, cloruro cálcico escoriforme, absolutamente seco, procedente de fabricantes que lo suministran en perfectas condiciones de calidad y conservación.

Siempre que las disoluciones etéreas del aminometiltiazol no ofrezcan suficientes garantías de pureza, bien por presentar un tinte rojizo excesivo, acompañado o no de la formación del precipitado insoluble mencionado en páginas precedentes, al ocuparnos de la autooxidación del aminometiltiazol, deben desecharse para proceder a la purificación del producto disuelto. Es probable, sin embargo, que esta autoxidabilidad del aminometiltiazol pudiera llegarse a impedir, añadiéndole pequeñas cantidades de estabilizadores adecuados para producir un efecto antioxiígeno (catálisis negativa), pero este sería asunto a estudiar detenidamente, que en caso de conducir a resultados satisfactorios haría más cómodo el empleo de dicha substancia.

Para efectuar la purificación indicada, se evapora la disolución etérea a sequedad, al baño maría, absteniéndose, cuidadosamente, de hacerlo en una cápsula de porcelana o recipiente similar, por ofrecer así el líquido una gran superficie de contacto con el aire. Dicha evaporación a sequedad se realiza operando en un aparato ordinario de destilación de éter, de modo que durante la operación se halla así la superficie libre del líquido en contacto directo con vapor de éter, pero no, en cambio, con aire. El residuo que queda en el matraz de destilación, se recupera tratándolo en frío con la cantidad precisa de ácido clorhídrico diluido (2 p. de ácido conc. en 1 p. de agua), para que se disuelva el residuo aceitoso de aminometiltiazol y con el clorhidrato resultante se repite el mismo tratamiento de purificación mediante el carbón decolorante, ya expuesto.

Si en la disolución etérea a purificar, se observa, una vez libre de carbonato o de cloruro cálcicos, la formación del precipitado pulverulento, de color más o menos pardo rojizo, es preciso filtrarla, antes de proceder a cualquier tratamiento. En algunos casos hemos observado la formación de dicho precipitado sin adquirir la disolución correspondiente una intensa coloración rojiza; basta entonces filtrarla y la disolución etérea, una vez perfectamente transparente, tratarla con cloruro cálcico, del modo ya descrito. También la agitación de la disolución etérea con carbón decolorante (4 a un 6 por ciento), seguida de filtración, da muy buen resultado al efecto.

Cuanto acabamos de exponer lo hacemos a título de simple previsión, ya que se trata de inconvenientes subsanables, como se ha visto, y que solamente aparecen cuando se trabaja mal, por descuido u omisión; pero nunca, bajo ningún concepto, si se opera de manera metódica y ordenada, con cierta pulcritud mínima del mismo orden que lo requiere un proceso de fabricación. De todos modos, las disoluciones etéreas de aminometiltiazol, no absolutamente amarillas y aun de color amarillo-rojizo, mientras domine el amarillo, pueden emplearse, sin grandes inconvenientes, para la síntesis del sulfanilamidometiltiazol; pero juzgamos útil insistir, una vez más, en que sólo indicamos lo expuesto a título de simple previsión.

Preparada la disolución etérea de aminometiltiazol y dispuesta en presencia de cloruro cálcico seco y escoriforme, al abrigo del aire, se van utilizando, para la síntesis del acetilsulfanilamidometiltiazol, las cantidades de disolución que se precisen.

Práctica de la condensación. — Conforme hicimos constar poco antes de terminar la segunda parte del capítulo primero, vamos a describir nuestro procedimiento de obtención del acetilsulfanilamidometiltiazol, fundado en el empleo del carbonato potásico anhidro como agente de condensación entre el cloruro del ácido acetilsulfanílico y el aminometiltiazol. Dicho procedimiento comprende esencialmente las dos operaciones siguientes:

1.^a operación:

Deshidratación del aminometiltiazol. — Partimos al efecto de la disolución etérea contenida en el embudo de decantación, al abrigo del aire y en presencia de cloruro cálcico, preparada conforme hemos expuesto en la primera parte de este capítulo relativa a la obtención y purificación del aminometiltiazol.

Se dispone un matraz de cuello largo y fondo redondo (o en su defecto un erlenmeyer), de peso conocido y lo más pequeño posible, de modo que se halle enlazado a un refrigerante de bolas, mediante el correspondiente tubo de destilación de tres bocas y forma baja, constituyendo así un aparato para recuperación de éter dietílico, por destilación. El pico del refrigerante se enlaza a un erlenmeyer de vidrio ordinario, de los empleados para filtrar a la trompa, por cuya tubuladura lateral se une a un tubo de cloruro cálcico. Todo el aparato debe hallarse bien seco y montado con tapones de corcho; pero de ajuste perfecto. A la boca superior del tubo de destilación (que debe ser del mayor diámetro, dentro de las medidas corrientes), en lugar del correspondiente termómetro se adapta un tubo de bromo, mediante un tapón de corcho que ajuste bien, igualmente.

Por la boca del tubo de bromo se introduce en el matraz de destilación, mediante un embudo con papel de filtro rápido, una cantidad suficiente de la disolución etérea de aminometiltiazol. Se cierra entonces la llave de paso del tubo de bromo (o la del embudo de llave similar, adecuado), y se llena éste de más disolución etérea de aminometiltiazol, así filtrada previamente. Se adapta, después, a la boca del tubo de bromo el tapón de corcho con el correspondiente tubo de cloruro cálcico y se instala todo el aparato sobre un baño maría metálico, de nivel constante, colocando entre la parte superior metálica del baño y el fondo del matraz (o la base del erlenmeyer), dos o tres hojas de papel de filtro, para evitar un recalentamiento eventual del residuo de la evaporación del éter.

Una vez todo así dispuesto, se va destilando el éter, llenando el matraz con una nueva cantidad de la disolución etérea contenida en el tubo de bromo, cuando la mayor parte del éter inicial se haya destilado. Se termina destilando a sequedad todo el éter, en las mismas condiciones.

Alcanzada esta fase de la operación y sin dejar de calentar al baño maría, se separa el matraz de todo el resto del aparato y se adapta rápidamente a la boca del mismo un tapón de corcho prensado, para su perfecto ajuste, y atravesado por un tubo acodado enlazado con la trompa de agua; debiendo tenerse todo ello previamente dispuesto y la trompa en marcha, para evitar pérdidas de tiempo, y el riesgo correspondiente de enfriamiento de las paredes del matraz, que daría lugar a la entrada de aire en el interior del mismo.

Al hacer rápidamente el vacío en el interior del matraz (no es aconsejable el empleo de erlenmeyers porque revientan con facilidad, aun incluso los de vidrio relativamente grueso y resistente como el Pyrex), sin interrumpir la calefacción al baño maría, se eliminan todo el éter y prácticamente el agua presente, aun en muy pequeña proporción, en el residuo de aminometiltiazol contenido en el matraz. Se continúa entonces este tratamiento hasta que cese por completo el desprendimiento de burbujas de la masa aceitosa de aminometiltiazol, en cuyo momento se separa el matraz del baño maría, sin dejar, bajo ningún concepto, de desconectarlo con la trompa de agua, y en estas condiciones se deja enfriar hasta que alcancen la misma temperatura ambiente, tanto el matraz como su contenido de aminometiltiazol, que queda, después de este tratamiento, en forma de masa aceitosa, de color amarillo, más o menos ligeramente rojizo.

Por otra parte y con objeto de no exponerse a pérdidas de tiempo inevitables (la rapidez en el paso de una operación a otra es uno de los detalles operatorios más importantes, como es sabido, cuando se trabaja

con sustancias alterables como el aminometiltiazol), se tiene previamente preparado y a punto de emplearlo (o sea con tapones de corcho prensado que aseguren un perfecto ajuste de los elementos del aparato, hallándose éste bien seco), un aparato de extracción sistema Kumagawa (o sea de aquellos en los que el depósito de extracción, con la sustancia a extraer, se halla bañado completamente por los vapores del disolvente), montado en la forma que expondremos más adelante, en otro lugar de este trabajo.

El aparato se dispone sobre un baño metálico de vapor y de nivel constante, como el mencionado precedentemente y aislando también la superficie de contacto del aparato con las arandelas metálicas que forman la cubierta del baño (hallándose éste, por lo tanto, completamente tapado mediante dichas arandelas), intercalando entre ambas superficies dos o tres discos de papel de filtro, que actúa de aislante térmico, evitando calentamientos excesivos de la masa sólida que se deposita en el fondo del aparato, como consecuencia de la reacción para la que se halla previamente dispuesto. Desde luego, la entrada de humedad por la boca del refrigerante de reflujo del aparato debe evitarse cuidadosamente, adaptándole el correspondiente tubo de pómez sulfúrica, convenientemente preparado al efecto, ya que se trata precisamente de detalles operatorios muy importantes.

Cuando se tiene la seguridad absoluta de que todo el material a emplear se halla debidamente dispuesto, con las previsiones correspondientes, se desconecta de la trompa de agua el matraz que contiene el aminometiltiazol enfriado a la temperatura ambiente y se vierte rápidamente el aminometiltiazol en el matraz erlenmeyer del extractor de Kumagawa, añadiendo en seguida la cantidad conveniente de éter dietílico absoluto, purísimo, directamente desde los frascos originales, destapados entonces y eligiendo al efecto los frascos necesarios.

Se ajusta después rápidamente al matraz erlenmeyer del extractor de Kumagawa su correspondiente refrigerante provisto del tubo de pómez sulfúrica respectivo para evitar la entrada de aire húmedo en el aparato y se agita todo él imprimiéndole con la mano el movimiento circular adecuado para facilitar la rápida disolución del aminometiltiazol en el éter, que da, por regla general, aun en estas condiciones, una disolución francamente amarilla, si bien algo rojiza, pues, no obstante las precauciones descritas, puede ocurrir, aunque raras veces, que al disolver el aminometiltiazol en éter se observe un ligero enturbiamiento producido por el polvo pardo-rojizo, producto de su oxidación, cuyo enturbiamiento, siempre muy escaso, cuando aparece, no representa un inconveniente grave para la marcha normal del proceso de la condensación a efectuar, si bien podría, naturalmente, eliminarse por

completo esa causa de error efectuando las operaciones de aislamiento y desecación del aminometiltiazol en atmósfera inerte, lo cual constituye, desde luego, un engorro enorme, nada ventajoso.

En cuanto se ha logrado la completa disolución de todo el aminometiltiazol en el éter, se pesa el matraz, previamente pesado, que sirvió para obtenerlo por evaporación a sequedad de la disolución etérea original y la diferencia corresponde al peso del aminometiltiazol.

No es aconsejable tarar previamente el indicado matraz, en vez de pesarlo, porque debido a la rápida introducción del aminometiltiazol en el matraz erlenmeyer del extractor, parte del producto queda adherido a las paredes, a causa de su viscosidad, cuyo inconveniente es preferible no pretender evitarlo mediante una introducción más lenta, por la gran superficie que ofrecería mientras tanto el producto, a la acción del oxígeno del aire. En cambio, el aminometiltiazol residual, contenido en el indicado matraz, puede recuperarse limpiando el matraz con ácido clorhídrico diluido, con lo que se forma el clorhidrato, del cual puede regenerarse nuevamente el aminometiltiazol purificado, en la forma expuesta al principio de este trabajo.

2.ª operación:

Condensación. — Conocido el peso del aminometiltiazol, se pesa la cantidad correspondiente de cloruro del ácido acetilsulfanílico, para colocarlo en el depósito del extractor, sobre lana de vidrio. Se pesa igualmente el carbonato potásico anhidro, de modo tan sólo aproximado, no ya por emplearse en gran exceso, sino debido, principalmente, a tratarse de un producto higroscópico, muy delicuescente, y que, por lo tanto, fija rápidamente la humedad del aire, lo cual obliga a parafinar cuidadosamente los tapones de los frascos en que se halla envasado, cada vez que se destapan, y a verterlo rápidamente sobre la disolución etérea del aminometiltiazol contenida en el matraz erlenmeyer del extractor.

Se ajusta entonces el depósito de extracción que contiene al cloruro de ácido, sobre lana de vidrio como filtro, de modo que quede dispuesto el extractor de Kumagawa para su funcionamiento inmediato.

Creemos inútil insistir en la absoluta necesidad, para el éxito de la operación, de emplear un cloruro de ácido muy puro y libre de humedad. Como quiera que es imprescindible que haya sido obtenido recrystalizado en benceno (P. F. = 145-149°) operando conforme quedó expuesto al principio de la segunda parte del capítulo primero, debe introducirse, una vez recién recrystalizado, en un buen desecador sobre cal viva en trozos, pudiendo prescindirse, sin inconveniente alguno, de hacer el vacío en el recinto del desecador, con tal de que éste ajuste

perfectamente. En estas condiciones el cloruro de ácido se conserva indefinidamente en perfecto estado y completamente seco, pues nosotros lo hemos empleado incluso después de más de seis meses de preparado.

No conviene utilizarlo recién cristalizado. Por otra parte, si se ha operado bien, se habrá tenido mucho cuidado de abandonar en el mayor reposo las disoluciones bencénicas calientes del cloruro de ácido, para que éste cristalice lentamente, que es como se logra obtener cristales prismáticos grandes y bien formados, que son los que a igualdad de masa de substancia, ofrecen menos superficie de condensación del vapor de agua atmosférico, como se comprenderá. En cambio, en los cristales pequeños o aun pulverulentos, la materia se halla lógicamente más dividida y presenta, por lo tanto, una mayor superficie a la acción de la humedad del aire. De todo ello se deduce que los cristales grandes se desecan con más facilidad y rapidez que los pequeños, conforme es sávido.

Hemos afirmado que no conviene utilizar el cloruro de ácido recién cristalizado, sin antes haberlo abandonado durante seis o siete días en el desecador sobre cal viva, a la presión ordinaria, o durante unos dos días, a presión reducida, y esto se comprende fácilmente, pues si bien el cloruro de ácido recristalizado en benceno, se muestra muy resistente a la acción del agua y de la humedad, sobre todo a temperatura del orden de las del ambiente, si se le emplea en seguida, la evaporación rápida del benceno que impregna la masa de cloruro de ácido, da lugar al consiguiente enfriamiento de la misma y a la condensación correspondiente de vapor de agua atmosférico sobre las caras de los cristales de la masa de cloruro de ácido recristalizado.

A continuación describimos la marcha de una de las operaciones efectuadas, con lo que quedará expuesto detalladamente el procedimiento operatorio. Partimos, pues, al efecto de:

Aminometiltiazol	23 gr.	(0,197 moles más ligero exceso)
Cloruro de ácido	46 »	(0,197 moles)
Carbonato potásico anhidro	60 »	
Eter absoluto (seco)	500 »	

Se dispone un aparato de extracción de Kumagawa, exactamente análogo al descrito más adelante en el capítulo tercero, de tamaño adecuado para que la cantidad de éter indicada ocupe, aproximadamente, la tercera parte del volumen total del matraz erlenmeyer del extractor.

Una vez el aparato completamente a punto para la práctica de la operación, previas las precauciones y detalles ya expuestos precedentemente, observados con el mayor cuidado, se calienta suavemen-

te el aparato, mediante el baño maría de agua calentada a ligera ebullición, y después de tres horas y media de ebullición a reflujo de la masa etérea, quedó extraído todo el cloruro de ácido y en el depósito de extracción sólo se observó una pequeñísima cantidad de polvo insoluble (impurezas, probablemente constituidas en su mayor parte por ácido sulfanílico).

Al principio, el éter hierve con sobresalto (a golpes), debido a la masa sólida de carbonato potásico presente; pero esto no constituye un inconveniente, puesto que da lugar a mantener constantemente una enérgica agitación en toda la mezcla reaccionante (precisamente, para operaciones en mayor escala resulta muy conveniente, como se comprenderá, proveer al extractor de un buen agitador mecánico).

A las dos horas y media de iniciada la extracción cesó la ebullición del éter con sobresaltos, observándose en el fondo del matraz erlenmeyer la formación de un depósito sólido, compacto y muy adherido a las paredes del mismo. Al propio tiempo, la disolución etérea, primitivamente amarilla, se fué coloreando paulatinamente.

Terminada la extracción, se prolongó la ebullición a reflujo durante tres horas más, sin interrumpir en ningún caso la operación, quedando, por fin, el indicado depósito, sólido y consistente, del que se separó el éter por sencilla decantación, recuperándosele, después, por destilación. La cantidad de éter así recuperable suele oscilar alrededor del ochenta por ciento de la de partida y el residuo sólido que queda siempre al fin de la destilación suele ser insignificante.

Se separa entonces el matraz erlenmeyer del resto del aparato y el depósito sólido fuertemente adherido a las paredes del matraz, se trata, en el mismo matraz, con ácido clorhídrico diluido (1 parte del ácido concentrado, en unas 3 partes de agua, aproximadamente), operando a la temperatura ambiente. El depósito sólido se va así disgregando lentamente, desprendiéndose anhídrido carbónico, al propio tiempo que se va separando del mismo una pasta consistente, no adherente, que es el producto de interés.

Mediante una larga espátula de hoja metálica muy flexible, se favorece cuidadosamente la disgregación del depósito, que al fin se desprende del matraz. Se rompen entonces los trozos resultantes, y todo el producto, previa fácil decantación del líquido, se traslada a un mortero, en el que se rompe y machaca antes de introducirlo en un gran vaso de precipitados con ácido clorhídrico diluido, de la concentración aproximada, previamente indicada. Después de unos veinte minutos de agitarlo en el seno de la disolución ácida mencionada, todo el producto se transforma en una masa plástica, pastosa y no adherente. Si en cuanto esto se logra, la disolución no tiene reacción alcalina ($\text{pH} =$

= 9, aprox.), se alcaliniza ligeramente con carbonato potásico y va entonces la disolución coloreándose por agitación en amarillo-rojizo, mientras la masa plástica adquiere poco a poco consistencia, y pierde igualmente, al propio tiempo, su coloración primitiva.

Durante la disgregación del depósito mencionado, no es preciso que se haya descompuesto todo el carbonato potásico presente y aun resulta incluso algo difícil lograrlo porque parte del carbonato queda retenido entre la masa resinosa, que lo protege así contra la acción del ácido. Además, no conviene tratar dicha masa excesivamente con un ácido demasiado concentrado, por el riesgo de una hidrólisis parcial, perfectamente evitable, sobre todo operando en las condiciones expuestas, ya que la acción del ácido diluido sólo tiene exclusivamente por objeto la eliminación de la pequeña cantidad de aminometiltiazol inalterado, susceptible de hallarse mezclado con el producto de la reacción (puesto que la mayor parte del mismo en exceso, si lo hubiera, se separa disuelto en el éter decantado del depósito formado como consecuencia de la reacción), así como la descomposición del exceso de carbonato potásico inalterado, cuya descomposición conduce a la correspondiente disminución de la concentración del ácido clorhídrico diluido, con lo que se elimina la posibilidad del riesgo de hidrólisis mencionado.

Por lo tanto, el tratamiento con el ácido clorhídrico diluido, debe darse por terminado, una vez lograda la completa disgregación del depósito compacto formado en la condensación.

La masa plástica indicada, después de permanecer en el vaso de precipitados de vidrio grueso (de tres o cuatro litros de capacidad), como se ha expuesto, removiéndola enérgicamente de vez en cuando, se ha endurecido tanto que queda totalmente disgregada, en forma de fino sedimento pulverulento, que se filtra y escurre a la trompa.

El producto sólido pulverulento se lava a la trompa sobre el mismo embudo, con ácido clorhídrico diluido y después cuatro o cinco veces con agua, antes de escurrirlo enérgicamente.

Queda, por fin, un polvo blanco, de P. F. = 254-257° (P. F. del acetilderivado puro = 259°), bastando la sola presencia de ligerísimas cantidades de ácido sulfanílico (P. F. = 288°), mezclado con el acetilsulfanilamidometiltiazol, para determinar considerables descensos del punto de fusión del producto, conforme puede comprobarse experimentalmente mediante las correspondientes determinaciones de puntos de fusión mixto y contrariamente a lo que ocurre en presencia de cantidades excesivas de dicho ácido.

Peso del acetilsulfanilamidometiltiazol obtenido: 50 gr.

Rendimiento práctico en función de la cantidad de cloruro de ácido

de partida: 108,6 % si bien los rendimientos prácticos obtenidos frecuentemente, fueron mucho más bajos, sobre todo a medida que el frasco de origen que contenía el carbonato potásico anhidro, se había ido destapando al emplearlo. Así, pues, los rendimientos prácticos medios correspondientes, por ejemplo, a cuatro operaciones corrientes, fueron del 77,5, del 72,2 y del 70 y del 69 por ciento, respectivamente, valores que corresponden a los resultados siguientes:

RENDIMIENTO PRÁCTICO MEDIO	72,3 %
RENDIMIENTO MEDIO CORRESPONDIENTE, EN FUNCIÓN	
DEL TEÓRICO	54,2 %

Práctica de la hidrólisis. — Se efectúa la hidrólisis del acetilsulfanilamidometiltiazol, después de finamente pulverizado en un mortero, tratándolo con una disolución medio normal aproximada de ácido clorhídrico, calentada a ebullición a reflujo (30 c. c. por gramo de sustancia), conforme hicimos constar hacia el principio de la tercera parte del capítulo primero.

Se empieza pulverizando por consiguiente finamente el derivado acilado, con objeto de facilitar su ataque y solubilización mediante el ácido clorhídrico diluído. Una vez bien pesado, se introduce en un erlenmeyer, de tamaño adecuado para que la disolución clorhídrica a añadir ocupe tan sólo la tercera parte del volumen total del erlenmeyer. Se añade entonces la disolución clorhídrica, agitándola para que se mezcle bien con el sólido, en forma de suspensión, y se le adapta el correspondiente refrigerante de reflujo.

Para la calefacción se emplea un hornillo eléctrico, debido a que se aumenta de este modo la superficie de calefacción, que es así más regular que mediante un mechero u hornillo de gas.

Una vez añadida la disolución 0,5 normal de ácido clorhídrico, en la proporción de treinta centímetros cúbicos por cada gramo de derivado acetilado se calienta la mezcla hasta franca ebullición, operando en conjunto tal como expondremos finalmente para ahorrarnos repeticiones, en el capítulo tercero.

Recristalización del producto. — Empleamos alcohol de 96°, efectuando cuatro recristalizaciones consecutivas del mismo producto, blanco amarillento, de varias hidrólisis.

Partimos de 50 gr. de sulfanilamidometiltiazol, que requieren dos litros y medio de alcohol a ebullición, para disolverse. Efectuamos estas operaciones en un erlenmeyer de tres litros de capacidad, provisto del correspondiente refrigerante de reflujo e instalado sobre un hornillo eléctrico.

Calentada a reflujo la mezcla de alcohol y de sulfanilamidometil-

tiazol contenida en el erlenmeyer, tarda unas dos horas en disolverse por completo y se añade, entonces, un 6 % de carbón decolorante, en función de la cantidad de sulfanilamidometiltiazol de partida, prolongando la ebullición a reflujo durante una hora más. Se filtra en caliente y la disolución se decolora bastante pero no intensamente.

Con el enfriamiento de la disolución, la solubilidad en el alcohol del sulfanilamidometiltiazol, no disminuye de modo convenientemente lento, sino tan bruscamente, que se separan siempre cristales coloreados, a pesar de que las aguas madres se decoloran, prueba evidente de que la solubilidad en el alcohol de la impureza coloreada, es todavía menor.

La pérdida de producto en cada tratamiento análogo, suele ser de un 2 a un 4 % aproximadamente.

Como se comprenderá, dada la poca solubilidad del sulfanilamidometiltiazol en el alcohol, es conveniente no agitar las aguas madres durante el proceso de cristalización, pues en tal caso ésta es brusca, formándose cristales pequeñísimos o incluso ocurre tan rápidamente que se sedimenta en el fondo del vaso de precipitados (de vidrio fino) en que se opera, dando lugar a un polvo blanco amarillento semejante al empleado inicialmente, antes de su recrystalización en alcohol.

Como quiera que los tratamientos con carbón decolorante (sobre todo los siguientes al primero), en el alcohol a ebullición, no conducen a resultados prácticos, solamente existe una posibilidad de mayor purificación del producto en el alcohol y que consiste, de acuerdo con lo expuesto precedentemente, en mantener la disolución alcohólica del sulfanilamidometiltiazol a ebullición mediante un cristizador adecuado, con doble pared para circulación de agua caliente y de este modo poder regular convenientemente el enfriamiento lento de la disolución indicada. Utilizando este sistema de enfriamiento lento, es posible separar de la disolución la primera fracción de cristales formados, que son los realmente coloreados, y dejar ya enfriar, después, francamente, la misma para la total cristalización del resto del producto.

No juzgamos muy práctica la purificación descrita para su aplicación en escala industrial, aunque la simple recrystalización del producto en alcohol, la estimamos practicable industrialmente; pero tan sólo partiendo de un sulfanilamidometiltiazol ya inicialmente incoloro, en cuyo caso pierde naturalmente interés dicha recrystalización, que lo adquiriría, en cambio, cuando menos, tratándose de muestras de sulfanilamidometiltiazol impurificado por ácido sulfanílico, ya que entonces la insolubilidad de éste en el alcohol permite separarlo del sulfanilamidometiltiazol disuelto, mediante una simple filtración en caliente.

El producto recrystalizado en alcohol funde a 234-238°, conforme ya hemos expuesto hacia el fin de la tercera parte del capítulo primero.

CAPITULO TERCERO

DESCRIPCION DEL PROCEDIMIENTO DE SINTESIS INDUSTRIAL DEL PRODUCTO

PRIMERA PARTE

Técnicas operatorias

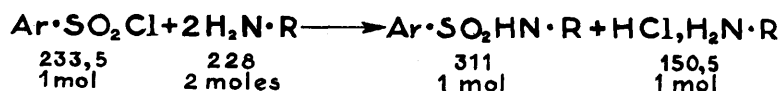
Consideraciones previas. — Todo lo expuesto precedentemente en este trabajo como consecuencia de nuestras investigaciones, representa el conjunto de trabajos previos, en su mayoría indispensables, necesarios para conseguir establecer un procedimiento de posible aplicación industrial para la síntesis del sulfanilamidometiltiazol, que además de su extraordinaria sencillez y perfecta regularidad en los rendimientos obtenidos, ofreciera la ventaja de permitir una perfecta vigilancia de las distintas operaciones que el mismo comprende. Todas estas condiciones las reúne el procedimiento propuesto, con el que hemos obtenido muy buenos rendimientos en nuestros ensayos de laboratorio y un sulfanilamidometiltiazol de calidad perfecta. Pero, incluso el mismo sulfanilamidometiltiazol bruto, tal como resulta de la hidrólisis final, sin más tratamientos, es un producto bastante aceptable para determinadas aplicaciones posibles.

Evidentemente, los resultados obtenidos mediante este procedimiento, su sencillez, y en general cuanto acabamos de exponer, constituyen argumentos muy poderosos en favor de su interés práctico, bajo el punto de vista de su aplicación industrial, sobre todo debido a que no se forma agua durante el proceso de condensación, con lo que quedan descartados, no sólo la posibilidad de la presencia del ácido acetilsulfanílico, como impureza constante del producto de la reacción, sino incluso la de los bajos rendimientos determinados por la acción inhibidora que el agua ejerce al hallarse presente en las condensaciones entre los cloruros de ácido y las bases orgánicas nitrogenadas, es-

pecialmente cuando la reacción se efectúa mediante la intervención de agentes de condensación, que actúan con eliminación de agua como subproducto normal del proceso, según se habrá tenido ocasión de observar por lo expuesto en otro lugar de este trabajo.

Al hecho de no formarse agua en la condensación entre el cloruro del ácido acetilsulfanílico y el aminometiltiazol, cuando interviene, además, este último en el proceso, como agente de condensación, le atribuimos importancia decisiva para el interés práctico del procedimiento, bajo el punto de vista de su aplicación a la fabricación de sulfanilamidometiltiazol, conforme podrá deducirse por todo lo expuesto hasta aquí, en el presente trabajo, y por cuanto va a ser objeto de estas líneas, durante el curso final de las mismas.

La práctica de esta condensación, empleando el mismo aminometiltiazol como agente fijador del clorhídrico desprendido durante el proceso, requiere trabajar partiendo de doble cantidad de aminometiltiazol, por efectuarse aquél, verosímilmente, con arreglo a la siguiente formulación, en la que R representa el resto 2,4-metiltiazólico del 2-amino-4-metiltiazol y Ar el radical p-acetilamidobencénico, del cloruro del ácido acetilsulfanílico:



No existe, pues, teóricamente, posibilidad alguna de formación del ácido acetilsulfanílico; pero, además, incluso la tendencia a la formación del acetilsulfanilato de metiltiazilamonio, que sería el producto principal de la reacción, como consecuencia del proceso formulado precedentemente y operando en presencia de agua, se halla muy disminuida, debido a la extraordinaria estabilidad del cloruro del ácido acetilsulfanílico frente a la acción del agua a baja temperatura, cuando previamente ha sido recrystalizado en benceno.

Como quiera que las condensaciones de este tipo las efectuamos, según se ha expuesto en este trabajo, operando a baja temperatura y en medio no miscible con el agua, cuyas características las reúne precisamente el éter dietílico y considerando además que la formación del acetilsulfanilato de metiltiazilamonio requiere la transformación previa del cloruro de ácido en el ácido que es la que ocurre precisamente bajo la acción del agua, resulta pues evidente la escasa posibilidad de formación de dicho producto anormal de la reacción, cuando ésta se efectúa dentro de las condiciones del procedimiento, cuya descripción minuciosa va a ocuparnos en el presente capítulo.

Todas las ventajas expuestas en favor del procedimiento indicado;

pero especialmente la de no formarse agua durante la condensación, permiten aumentar hasta el máximo posible la sencillez de las operaciones correspondientes.

Práctica del procedimiento

Todo lo expuesto al principio de este trabajo referente al método de obtención y purificación del aminometiltiazol, forma parte del procedimiento que vamos a describir minuciosamente a continuación y que ha sido establecido después de ensayos previos de los que ya nos hemos ocupado.

Aminometiltiazol. — Una vez descompuesto el clorhidrato de aminometiltiazol por el bicarbonato sódico y extraída la base libre con el éter dietílico industrial, desnaturalizado, abandonamos la disolución etérea del aminometiltiazol resultante, por lo menos durante dos días, para su deshidratación en presencia del cloruro cálcico anhidro, escoriforme, y operando en las condiciones expuestas en el lugar correspondiente de este trabajo.

Para operaciones de carácter industrial, en gran escala, pudiera tal vez ser interesante obtener en la misma fábrica todo el cloruro cálcico anhidro necesario para el consumo diario inmediato, si bien será conveniente, en cualquier caso, asegurarse por anticipado suficientes disponibilidades de dicho producto, de modo que su calidad ofrezca siempre las garantías de regularidad y actividad deshidratante imprescindibles para la buena marcha de las operaciones a realizar, puesto que se trata de uno de los detalles operatorios de mayor importancia, como se comprenderá por lo expuesto más adelante, en otro lugar de este trabajo.

Después de los dos días de hallarse la indicada disolución etérea en presencia del cloruro cálcico, se la vierte directamente sobre el matraz erlenmeyer del extractor de KUMAGAWA, a través de un filtro rápido de papel de filtro adecuado (de grano grueso), cuidando previamente de asegurarse que no queda parte acuosa alguna dentro del embudo de decantación, por haber tenido la precaución, sobre todo durante el primer día de hallarse la disolución etérea en presencia del cloruro cálcico, de ir expulsando la disolución saturada de cloruro cálcico, formada durante este proceso de deshidratación, a medida que se va depositando en la parte inferior del embudo de decantación. A fin de facilitar la separación de la indicada disolución acuosa, conviene agitar enérgicamente, de vez en cuando y durante el primer día, el contenido del embudo de decantación, para que en su interior se observen tan sólo dos fases del sistema constituido por los componentes de la mez-

cla: una fase líquida formada exclusivamente por la disolución etérea del aminometiltiazol y otra sólida, de cloruro cálcico más o menos hidratado.

Una vez filtrada la disolución del aminometiltiazol sobre el matraz erlenmeyer del extractor de KUMAGAWA, queda ésta en condiciones de utilizarla directamente, sin más tratamiento ni manipulación alguna, para su condensación con el cloruro del ácido acetilsulfanílico. De este modo se tiene constantemente la garantía absoluta de no correr el riesgo de emplear un aminometiltiazol impuro, dada la extraordinaria alterabilidad de esta substancia, tan fácilmente expuesta a sufrir descomposiciones parciales que su manejo resulta en extremo delicado.

Las disoluciones del aminometiltiazol así obtenidas directamente son *siempre* amarillas y se trabaja por lo tanto, partiendo de una substancia de calidad constante, con perfecta regularidad.

Como quiera que según hemos expuesto en la segunda parte del capítulo segundo, se obtiene siempre alrededor de un 60 % de aminometiltiazol, en función del clorhidrato de partida (del cristalizado por evaporación a sequedad a la presión ordinaria), es fácil calcular previamente la cantidad de clorhidrato cristalizado a emplear en cada operación y añadir después la cantidad conveniente de éter industrial, que es el que se emplea exclusivamente en toda la síntesis.

Para conocer la cantidad necesaria de cloruro de ácido se toma una muestra de la disolución etérea del aminometiltiazol, cuya muestra se evapora a sequedad y se determina su pérdida de peso por evaporación; el peso del residuo corresponde al aminotiltiazol disuelto en la muestra. Conocido el peso total de la muestra y el peso del aminometiltiazol que contiene, es ya fácil calcular la concentración de la disolución etérea, que vendrá así expresada, naturalmente, en función del peso del aminometiltiazol contenido por peso de disolución, en vez de «por unidad de volumen», lo que no sólo no constituye un inconveniente, sino que, precisamente, nunca, bajo ningún concepto, deben medirse volúmenes de la disolución etérea indicada, a causa de la facilidad con que la misma adquiere humedad en tales condiciones, dada la extraordinaria tensión de vapor del éter.

Las determinaciones de concentración por alcalimetría, no conducen a resultados rápidamente satisfactorios, aun empleando los indicadores más adecuados para la práctica de volumetrías con bases tan débiles como el aminometiltiazol; por esto, para la práctica industrial, consideramos como norma más adecuada, recurrir a las determinaciones de densidad, mediante la areometría, y establecer previamente una tabla de concentraciones de las disoluciones etéreas de aminometiltiazol, en función de la densidad correspondiente de las mismas. A tal

efecto, bastaría con preparar cinco o seis disoluciones de aminometiltiazol, cuyas concentraciones oscilaran dentro de los límites extremos lógicos, para determinar previamente su densidad respectiva y evaporarlas después a sequedad, incluso simplemente sobre una cápsula calentada a unos 110° en baño de aceite, a fin de asegurar la expulsión de todo el éter, y abandonada en un desecador antes de pesarla.

Naturalmente que el aminometiltiazol se oxida en las condiciones expuestas; pero el aumento de peso correspondiente, sólo puede conducir a cometer un error por exceso en la determinación de las concentraciones respectivas; cuyo error, siempre que sea por exceso, en nada afecta a la buena marcha de la síntesis del acetilsulfanilamidometiltiazol cuando, precisamente, se trabaja con un exceso de aminometiltiazol, cual es el caso presente en que el mismo actúa, además, como agente de condensación.

Cada muestra de disolución etérea empleada para determinaciones de concentración mediante la areometría, debe unirse a las disoluciones en fase de deshidratación con cloruro cálcico, como se comprenderá.

Una vez efectuadas las cinco o seis determinaciones iniciales de densidad y calculadas, además, las concentraciones respectivas, es fácil calcular, por interpolación, todos los valores intermedios correspondientes y confeccionar, por lo tanto, la tabla deseada. A continuación daremos cuenta detallada de una operación de condensación del aminometiltiazol con el cloruro del ácido acetilsulfanílico.

Práctica de la condensación. — Antes de pasar a ocuparnos de la técnica empleada, vamos a describir minuciosamente nuestro extractor de laboratorio, tal como nos lo hemos construido a base de material de vidrio, adecuado:

Aparato empleado. — Disponemos en primer lugar de un baño maría de vapor de agua, metálico y de funcionamiento continuo (por lo tanto de nivel constante). Es cilíndrico, en forma de tambor, y, naturalmente, de fondo plano. Su tapadera la constituyen cinco arandelas planas, de modo que pueda descansar perfectamente sobre la misma cualquier matraz o elemento de laboratorio, de fondo plano. Mide 25 cms. de anchura y 9 cms. de altura y descansa sobre un trípode de 20 cms. de altura; pero cuyas patas sostienen, mediante los correspondientes elementos de laboratorio (dobles nueces), una plataforma circular intermedia, de 20 cms. de diámetro, que descansa sobre tres barras metálicas de 17 cms. de longitud y 9 mm. de espesor, pero que en su superficie de contacto con la plataforma son de forma plana y se hallan las tres unidas al centro de la misma mediante un tornillo

con hembra de palomilla, de modo que no quedan así rígidamente dispuestas y pueden fijarse mejor al pie respectivo del trípode.

Sobre la plataforma se coloca un hornillo eléctrico de mil watios, cuya plancha superficial puede adaptarse perfectamente en contacto con el fondo plano del baño maría metálico, fijando la plataforma a la altura conveniente. De este modo puede cambiarse rápidamente el hornillo eléctrico por otro igual, en caso de avería, sin interrumpir la calefacción del baño y, además, se suprime el peligro de incendio cuando se trabaja con éter dietílico durante varias horas consecutivas, sin necesidad de vigilancia alguna.

Sobre la tapadera del baño maría metálico, perfectamente adaptada al baño, se instala el extractor de Kumagawa, constituido por un matraz erlenmeyer de vidrio de paredes gruesas (utilizamos uno de vidrio Pyrex) y de dos litros de capacidad, cuyas dimensiones son, respectivamente, de 21 cms. de altura hasta la base del cuello del erlenmeyer; 12 cms. de diámetro de su fondo plano y 15 cms. de anchura máxima. Las dimensiones de su cuello son de 65 mm. de anchura y de 75 mm. de altura, hallándose su parte superior (boca del erlenmeyer) rebordeada. Todas estas medidas corresponden a la parte externa del erlenmeyer, incluyéndose en ellas, por lo tanto, el espesor del vidrio de las paredes del mismo.

A la boca del erlenmeyer se adapta un tapón de corcho de 62 mm. de anchura inferior, 70 mm. de anchura superior y de 45 a 50 mm. de altura. Como quiera que estos tapones tan anchos los fabrican tostando su parte inferior, debe elegirse, cuidadosamente al efecto, un buen tapón, que asegure un perfecto ajuste, y de medidas ligeramente superiores a las indicadas. Todo el corcho tostado del tapón se raspa y limpia y seguidamente se reblandece el tapón a golpes de maza, hasta conseguir que se adapte totalmente a la boca del erlenmeyer, asegurando un cierre perfecto.

En el centro del tapón se practica un orificio para adaptarlo a un refrigerante de Dimroth, de reflujo. El refrigerante mide 40 cms. de longitud total, siendo su pico o tubo inferior que atraviesa el tapón de corcho de 12 mm. de diámetro interior.

A la parte superior del refrigerante de reflujo se adapta, con ajuste perfecto, un tubo de cloruro cálcico de 25 cms. de longitud total, lleno de cloruro cálcico anhidro, escoriforme, de grano fino, especialmente adecuado para el relleno de dichos tubos. La capa de cloruro cálcico descansa sobre un poco de lana de vidrio y en la superficie de la misma también se coloca otra pequeña cantidad de dicha lana.

El depósito de extracción lo encargamos construir especialmente para nuestro objeto, mediante un tubo de vidrio de calidad, de 46 mm.

de diámetro interior y 145 mm. de altura total. Su parte superior se halla convenientemente rebordeada y tiene dos pequeños orificios diametralmente opuestos, por los que se puede colgar el tubo mediante los alambres correspondientes.

La parte inferior del tubo se halla estirada en forma cónica y al vértice del cono se halla soldado un tubo de vidrio de la misma calidad, de tres milímetros y medio de diámetro interior. Dicho tubo de vidrio se halla doblado en forma de sifón, junto a la pared del tubo del depósito de extracción, de modo que la parte superior del sifón quede a 35 mm. de distancia de la boca del tubo y su longitud total sea de 144 mm. Por lo demás, su forma es análoga, en absoluto, a la de los depósitos de extracción similares de los aparatos de KUMAGAWA.

El matraz erlenmeyer indicado, pesa 500 gr., hallándose perfectamente seco con corriente de aire caliente. Además, todo el aparato debe disponerse muy limpio y debe haber sido cuidadosamente secado con aire caliente para tenerlo a punto de utilizarlo.

Técnica de la operación. — Conforme acabamos de exponer, efectuamos la condensación del aminometiltiazol con el cloruro del ácido acetilsulfanílico, precisamente en un extractor del sistema Kumagawa, o sea en un aparato cuya característica esencial es la de hallarse totalmente sumergido el depósito de extracción en el vapor del disolvente, como es sabido. En estas condiciones aumenta, naturalmente, el rendimiento del aparato; la extracción se efectúa de un modo muy regular y queda reducida al mínimo la acción de la humedad, cuya presencia en el interior del aparato es difícil de evitar en absoluto, aun en cantidades insignificantes, incluso trabajando con disolventes no miscibles con el agua, como el éter dietílico. Cualquier otro sistema de aparatos de extracción, no lo juzgamos tan adecuado como el descrito, para el fin propuesto.

Partimos de 270 gr. de clorhidrato de aminometiltiazol y tomamos una muestra de 17 c. c. de la disolución etérea final, extraída del embudo de decantación. Por evaporación de la misma sobre una cápsula, queda un residuo de 1,8 gr. de aminometiltiazol de color rojo intenso; los 17 c. c. de disolución pesan, en cambio, 12,8 gr.

Como conocemos el peso del matraz erlenmeyer del extractor, filtramos sobre el mismo, a través de un papel de filtro rápido, una cantidad suficiente de la disolución etérea para que llene, aproximadamente, la tercera parte del volumen total del erlenmeyer e inmediatamente se pesa el erlenmeyer con su contenido.

El peso de la disolución etérea añadida, de color francamente amarillo, fué de 579 gr.

12,8 gr. de disolución etérea contienen, según se ha visto, 1,8 gr. de aminometiltiazol y por lo tanto:

$$\frac{12,8}{1,8} = \frac{579}{x}; x = 81,4 \text{ gr. de aminometiltiazol}$$

contenido en los 579 gr. de disolución etérea.

Las cantidades iniciales de productos empleados son, pues, las siguientes:

Aminometiltiazol	81 gr. (0,70 moles)
Cloruro del ácido acetilsulfanílico ...	75 gr. (0,32 moles)
Eter industrial = 579 — 81 = 498 gr.	
(dens. del éter = 0,7)	711 c. c.

Introducimos un poco de arena en el erlenmeyer de reacción para facilitar, después, la ebullición enérgica del éter; colocamos en el fondo del depósito de extracción un poco de lana de vidrio, que actúa así de filtro, y sobre la lana de vidrio, el cloruro del ácido acetilsulfanílico.

Al depósito de extracción, una vez así dispuesto, se le adaptan, por sus dos orificios superiores, los correspondientes alambres finos (los empleamos de fino hilo de «nichrome», procedentes de un hornillo eléctrico fuera de uso), y en esta forma se introduce por el cuello del erlenmeyer, de modo que quede a la altura conveniente. Se adapta el tapón de corcho unido al refrigerante de reflujo protegido con el tubo de cloruro cálcico, de modo que los dos alambres sobresalgan, en sentido diametralmente opuesto, por ambos lados del tapón de corcho. Se ajusta entonces el tapón y estirando más o menos los alambres, se logra centrar debidamente el depósito de extracción.

Una vez así dispuesto el aparato, se calienta el baño maría de vapor hasta que empieza a funcionar el sistema de extracción. La operación puede interrumpirse sin inconveniente alguno cuando convenga y hasta cambiar el depósito de extracción por otro igual con más cloruro de ácido (disponemos, al efecto, de dos depósitos de extracción), debiendo únicamente tener cuidado de no destapar el aparato hasta que todo su contenido se haya enfriado por completo a la temperatura ambiente.

La extracción dura en conjunto unas cinco horas y se continúa después la ebullición a reflujo durante dos horas más como mínimo. Queda, por fin, depositada en el fondo del erlenmeyer una resina abundante, bastante consistente y de color pardo-rojizo, oscuro. Se deja entonces enfriar todo el contenido del erlenmeyer y se separa la capa etérea muy fácilmente por decantación.

El éter decantado se traslada a un aparato de destilación para su

rectificación, quedando, previa eliminación de todo el éter, un residuo, cuyo peso es de 20 gr., mal cristalizado y prácticamente constituido por cloruro de ácido inalterado. Se recuperan así 504 c.c. de éter, o sea un 70,8 % del de partida.

La resina pardo-rojiza, depositada en el fondo del erlenmeyer del extractor, se lava superficialmente con algo de éter, para eliminar cualquier indicio de cloruro de ácido que pueda impregnar la superficie de la masa resinosa indicada.

Una vez prácticamente decantado todo el éter añadido encima del producto resinoso, para lavarlo superficialmente, se vierte sobre dicho producto (contenido siempre en el mismo erlenmeyer del extractor a cuyo fondo se halla fuertemente adherido), 700 c.c. de agua, previamente calentada a ebullición, mientras se sacude enérgicamente todo el erlenmeyer con su contenido. Rápidamente cristaliza entonces la masa resinosa, separándose copos blancos y quedando una disolución amarillo-rojiza, de clorhidrato de aminometiltiazol.

No conviene continuar calentando a ebullición el agua añadida, con objeto de facilitar todavía más la disgregación de la masa resinosa, pues si bien la disolución de clorhidrato de aminometiltiazol formada, no puede atacar al resto del producto por su débil reacción ácida (pH de 4 a 5), la calefacción a ebullición a reflujo de dicha disolución, descompone al clorhidrato, como es sabido, que comunica así un color cada vez más rojizo al conjunto, depositándose finalmente una resina semejante al producto de oxidación del aminometiltiazol, fuertemente coloreada en pardo-rojizo. Únicamente debe, pues, consistir este tratamiento en agitar enérgicamente la masa resinosa con el agua añadida, de modo que la temperatura del líquido no exceda de los 90 a 95°.

A continuación se decanta sobre un embudo de filtrar a la trompa toda la masa líquida y se lava con la cantidad precisa de agua todo el contenido del matraz, cuyo contenido, junto con la parte del mismo depositada sobre el embudo, constituido en conjunto por copos blancos y materia todavía resinosa, se traslada a un mortero grande, en el que se le tritura con agua previamente calentada a 80-90°, hasta que toda la masa quede ya reducida a polvo, en forma de espesa suspensión acuosa. Se filtra entonces a la trompa y se lava con agua y escurre el producto, quedando en forma de torta, que se rompe y abandona sobre un papel de filtro, para su desecación a la temperatura ambiente. Queda así, por fin, un producto pulverulento, de color blanco y de P. F. = 240-245°, que es acetilsulfanilamidometiltiazol muy puro (P. F. del producto puro = 259°), tratándose de un producto bruto. Peso del producto: 62 gramos. RENDIMIENTO: el 62 % de la cantidad teórica y el 82,6 %, calculado en función de la cantidad de cloruro de ácido de par-

tida, tratándose sin embargo del rendimiento mínimo del proceso; fácilmente alcanzable, ya que el máximo llega a oscilar alrededor del OCHENTA Y DOS POR CIENTO DE LA CANTIDAD TEÓRICA, en producto puro, conforme hemos hecho constar al fin de la segunda parte del capítulo primero; pero para ello es preciso dotar al reactor de un dispositivo de agitación lenta, cuyas palas tienen por objeto exclusivo ir casi rozando las paredes y el fondo del mismo, a fin de impedir la formación de capa o depósito alguno de precipitado durante el proceso, disgregándose así continuamente el producto. Pero tal dispositivo, ensayado con pleno éxito, no se presta a su adaptación a aparatos de vidrio más que a modo de ensayo, dado el excesivo riesgo de rotura del material de vidrio y de averías muy engorrosas que indefectiblemente se producen operando en tales condiciones. En cambio todo ello es, pues, perfecta y fácilmente realizable en aparatos industriales. La cantidad de aminometiltiazol recuperado a la terminación del proceso se mantiene oscilando alrededor del 40 por ciento.

El líquido filtrado, unido a las aguas de lavado del producto de la reacción y al que resulta de filtrar, lavar y escurrir a la trompa el producto triturado en el mortero, consiste, evidentemente en una disolución de clorhidrato de aminometiltiazol, de $\text{pH} = 4-5$ y coloreada en amarillo-rojizo. Acidulada a $\text{pH} = 3$ y tratada en frío dos veces con carbón decolorante, queda coloreada débilmente en amarillo-verdoso, casi incolora, como ocurre con el clorhidrato obtenido a partir de la monocloroacetona y de la tiourea, cuyas disoluciones son de reacción ácida intensa, según se recordará. Continuando entonces el tratamiento en la misma forma ya descrita en otro lugar, marcha igualmente el procedimiento, sin observarse diferencia alguna. Se obtiene así la misma disolución etérea amarilla, de aminometiltiazol, que desecada, evaporada a sequedad, en ausencia de aire y eliminado el éter a presión reducida, o sea procediendo en conjunto como ya se expuso, queda un residuo de 34 gr. de aminometiltiazol recuperado, o sea un 41,9 % de la cantidad total de aminometiltiazol de partida, debiendo tenerse en cuenta, naturalmente, que un 50 % de dicha cantidad total corresponde, desde luego, al aminometiltiazol combinado con el cloruro del ácido acetilsulfanílico.

En la práctica, las disoluciones etéreas del aminometiltiazol recuperado, que pueden decolorarse incluso tratándolas directamente con carbón, deben mezclarse con las iniciales de aminometiltiazol, obtenido directamente del clorhidrato cristalizado, para conservarlas al abrigo del aire y de la humedad, en presencia de cloruro cálcico, conforme se expuso al principio de este trabajo, e ir utilizando las cantidades necesarias para la síntesis.

Práctica de la hidrólisis. — El procedimiento que describimos a continuación, se caracteriza por su extraordinaria sencillez y por una perfecta regularidad en la marcha del proceso correspondiente. Sus características esenciales son la de emplear una disolución de ácido clorhídrico, aproximadamente medio normal, y la de descomponer el clorhidrato del sulfanilamidometiltiazol formado, mediante una base tan extraordinariamente débil y de efectos endotérmicos sobre las disoluciones ácidas, como el bicarbonato sódico, conforme ya consta en otro lugar de este trabajo, pues según se recordará el sulfanilamidometiltiazol se descompone en medio fuertemente alcalino, y desde luego, siempre que se intenta su separación del clorhidrato, empleando la sosa o el amoníaco diluídos para la neutralización. Además el bicarbonato sódico ofrece la ventaja indiscutible, sobre todo para la práctica industrial, de poderse emplear en exceso, sin peligro de redisolución del sulfanilamidometiltiazol, ya que al fin de la neutralización se mantiene siempre el pH invariable, próximo a 7, depositándose prácticamente todo el sulfanilamidometiltiazol, sin necesidad de previsión alguna bajo este aspecto.

La disolución de ácido clorhídrico medio normal, aunque aproximadamente de dicha concentración, nosotros la preparamos con el mayor cuidado, para evitar omisiones que después no sería posible corregir, en caso de marchar el proceso irregularmente.

Disponemos al efecto de un matraz aforado, de dos litros de capacidad, para prepararnos previamente cantidades suficientes de la disolución medio normal de ácido clorhídrico. La concentración de dicha disolución la hemos comprobado después, acidimétricamente con una disolución de hidróxido sódico normal. Ambas normas son muy interesantes, como se comprenderá, para aplicarlas a la práctica de operaciones en escala industrial, comprobando siempre, cada vez que se la haya de emplear, la concentración de la disolución de ácido clorhídrico medio normal.

Cálculos:

$$\text{HCl N/2} = \frac{36,5}{2} = 18,25 \text{ grs. de HCl por litro de disolución 0,5 N. de}$$

ácido clorhídrico.

1 c. c. de HCl concentrado, de 23° Bé. ($d = 1,19$) contiene 0,3723 gr. de HCl, según las tablas de constantes y, por lo tanto, resulta la siguiente ecuación:

$$18,25 = 0,3723 \ x; \ x = \frac{18,25}{0,3723} = 49 \text{ c. c. de ácido}$$

clorhídrico concentrado, de 23° Bé., a diluir hasta el volumen de un li-

tro. Como disponemos de un matraz aforado de dos litros de capacidad, tomamos, pues, $49 \times 2 = 98$ c. c. de ácido clorhídrico concentrado y lo introducimos en el matraz aforado para diluirlo hasta completar el volumen de dos litros. Dejamos reposar entonces la disolución resultante durante un día completo, para tomar después una muestra de la misma y comprobar su concentración con la disolución normal de hidróxido sódico. Si se ha operado bien se gastará, como es lógico, aproximadamente, doble volumen de la disolución medio normal del ácido, para la neutralización de un volumen conocido del hidróxido sódico normal.

La disolución de ácido clorhídrico medio normal se emplea para las hidrólisis, según ya hemos expuesto en este trabajo, en la proporción de treinta centímetros cúbicos de disolución por cada gramo de acetil-sulfanilamidometiltiazol a hidrolisar, aunque son suficientes 15 c. c. por gramo con tal de calentar a reflujo durante cuatro a cinco horas, o sea prolongando entonces el tratamiento a reflujo, obteniéndose así un producto todavía más puro.

Marcha de la operación. — En un erlenmeyer de tres litros de capacidad, provisto del correspondiente refrigerante de reflujo (de los de bolas), se introduce la disolución de ácido clorhídrico medio normal y después el acetilsulfanilamidometiltiazol bruto, tal como resulta de la operación anterior, sin más tratamiento alguno, pero previamente pulverizado en un mortero, hasta reducirlo a polvo muy fino. No constituye, sin embargo, un detalle importante el estado de pureza del producto, para la calidad del sulfanilamidometiltiazol finalmente obtenido.

Partimos, pues, de:

Compuesto bruto acetilado	62 gr.
HCl 0,5 N. aproximado (30×62)	1860 c. c.

Se instala el aparato sobre un hornillo eléctrico de 1.000 vatios y se calienta a ebullición a reflujo, añadiendo previamente un poco de arena, para favorecer la ebullición, pues el producto pulverulento, no actúa convenientemente al efecto.

Al principio de la ebullición a reflujo debe calentarse con cuidado, porque parte del producto se aglomera en la superficie del líquido a ebullición, formando abundante espuma y corriéndose el riesgo de que vomite el aparato por el refrigerante.

Transcurrido el primer cuarto de hora de ebullición desaparece el inconveniente indicado, por formarse una franca suspensión de acetil-sulfanilamidometiltiazol en la disolución ácida a ebullición.

Parte de la disolución se colorea en rojo al principio, pero poco a poco se va decolorando, notándose además un ligerísimo desprendimien-

to de gas sulfhídrico por el extremo del refrigerante, a la media hora de iniciada la ebullición, cuyo desprendimiento es prácticamente despreciable durante todo el proceso, ya que incluso mediante el papel de filtro impregnado de una disolución de acetato de plomo o de nitrato de plata, se observa tan sólo la formación de una débil mancha oscura, después de prolongada permanencia del papel en la boca del refrigerante de reflujo. Hasta después de transcurrida la primera hora de ebullición a reflujo, no presenta la mezcla síntomas claros de disolución del producto.

La coloración roja inicial desaparece al cabo de la primera media hora de ebullición, quedando el contenido del erlenmeyer coloreado en amarillo.

Después de transcurridas dos horas y media de ebullición a reflujo, se disuelve todo el acetilsulfanilamidometiltiazol y a la disolución resultante se le añade de un 3 a un 4 % de carbón decolorante, en función de la cantidad de derivado acetilado tratada.

Si se desea, puede decolorarse siempre bastante el compuesto bruto acetilado empleado inicialmente, dado el caso de que se le hubiera obtenido excesivamente coloreado en pardo rojizo, siendo suficiente al efecto que al trituirarlo en el mortero con agua caliente, en la forma expuesta en párrafos precedentes, se substituya el agua caliente por la disolución de ácido clorhídrico medio normal, igualmente calentada, lavándolo después sobre el filtro a la trompa con la misma disolución y con agua y escurriéndolo, por fin, enérgicamente. Sin embargo, este tratamiento no es imprescindible para el buen resultado final, al hidrolisar el producto, conforme se deducirá por lo expuesto precedentemente.

Una vez añadido el carbón decolorante a la disolución obtenida como consecuencia de la hidrólisis del producto bruto acetilado, se continúa entonces la ebullición a reflujo durante diez minutos y se filtra rápidamente el líquido aun caliente, sobre un erlenmeyer, en el que se le deja enfriar hasta que el líquido alcance la temperatura ambiente. De este modo se obtiene una disolución de clorhidrato del sulfanilamido-metiltiazol, aun excesivamente coloreada en amarillo, por regla general. Para lograr su decoloración máxima, se le vuelve a añadir la misma cantidad indicada de carbón decolorante, estando la disolución todavía caliente, o aun en frío (la decoloración tiene lugar sin necesidad de hervir a reflujo, pues el carbón decolorante actúa perfectamente sobre las disoluciones de este clorhidrato, a temperaturas de 50 a 60° y aun más bajas, sin necesidad de comprometer, por lo tanto, su estabilidad, o sea como en el caso del clorhidrato del aminometiltiazol), agitándola enérgicamente, en presencia del carbón decolorante, durante

una hora completa para terminar filtrándola a través del filtro de papel plegado, con lo que queda el líquido de color amarillo pálido muy débil, casi incoloro.

Recogido el líquido en un vaso de precipitados de paredes gruesas y de capacidad suficiente para que el volumen ocupado por el mismo sea la tercera parte, aproximadamente, del volumen total del vaso, se le va añadiendo, lentamente y con continua agitación manual, mediante una varilla gruesa, de vidrio, la cantidad suficiente de bicarbonato sódico (que no contenga carbonato), hallándose el líquido a la temperatura ambiente, para que quede un ligero exceso de bicarbonato, con objeto de tener la seguridad de que la neutralización ha sido completa. El bicarbonato sódico se añade sólido, o sea directamente, sin disolverlo, y en las porciones de masa líquida más próximas a las zonas de contacto con el bicarbonato, se aprecia, ya casi desde un principio, la formación de un precipitado blanco, coposo. Esta formación de precipitado va progresando, a medida que progresa la neutralización, observándose hacia el fin de la misma una espuma abundante. Terminada la adición de bicarbonato, se deja reposar la masa líquida durante una noche, separándose entonces poco a poco, el sulfanilamidometiltiazol, que se va sedimentando en el fondo del vaso de precipitados. Al día siguiente queda un abundante sedimento depositado en el fondo del vaso, en forma de finísimo polvo cristalino, del que se separa parte de la masa líquida, por simple decantación, para terminar filtrando, lavando con agua sobre el filtro y escurriendo el producto a la trompa.

Durante la neutralización mediante el bicarbonato y con objeto de que resulte menos molesta la abundante formación de espuma, que ocurre sobre todo al fin de la misma, es conveniente añadir una cantidad igual de agua aproximadamente, de modo que el grado de dilución de la masa líquida sea casi el doble, como máximo.

La torta que queda después de escurrir a la trompa el producto, se rompe y abandona sobre un papel de filtro, para su desecación a la temperatura ambiente.

Se obtiene, por fin, 40 grs. de sulfanilamidometiltiazol, en forma de finísimo polvo blanco, ligeramente amarillento; pero muy puro, siendo su punto de fusión de 230-233° (P.F. del producto puro, recristalizado en agua = 237°, conforme exponemos más adelante). RENDIMIENTOS: el 74,5 % de la cantidad teórica y el 64,5 % calculado en función de la cantidad de compuesto bruto acetilado de partida.

El líquido procedente de la filtración del sulfanilamidometiltiazol, se tira, pues no vale la pena recuperar la escasísima cantidad de producto que contiene, sobre todo si el bicarbonato sódico empleado no se halla impurificado por algo de carbonato, siendo, pues, al efecto,

una norma aconsejable, asegurarse de que el pH de la masa líquida se mantiene siempre próximo a 7, al fin de la neutralización de la misma y sedimentación consiguiente del sulfanilamidometiltiazol.

Recristalización del sulfanilamidometiltiazol. —. Vamos a describir a continuación el resultado de nuestros trabajos de recristalización del producto en medio acuoso, toda vez que el método definitivo a adoptar para su aplicación en escala industrial debe ser completado con ligeros detalles operatorios, a introducir en la técnica general que se deducirá por lo expuesto a continuación, a fin de reducir al máximo posible el tiempo y el número de operaciones indispensables. Por otra parte, la intensidad de la labor experimental necesaria para conseguir los resultados objeto de este trabajo, nos ha impedido atender detenidamente a estos pequeños detalles pendientes; pero, además, los mismos resultados prácticos de la fabricación del producto, deberían conducir, en todo caso, a fijar, por completo, las condiciones mínimas de trabajo necesarias para alcanzar los resultados deseados.

Partimos de 55 gr. de sulfanilamidometiltiazol blanco amarillento, que lo introducimos en un erlenmeyer de tres litros, provisto de refrigerante de reflujo y lleno hasta la cuarta parte de su volumen, de agua calentada previamente a ebullición en el mismo aparato, instalado al efecto sobre el correspondiente hornillo eléctrico.

Una vez añadido todo el sulfanilamidometiltiazol sobre el agua calentada a ebullición, se continúa sin cesar la calefacción a reflujo (conviene agregar al efecto un poco de arena o de porcelana porosa), y se añade entonces, muy lentamente, una disolución de ácido clorhídrico medio normal, en la cantidad estrictamente indispensable para lograr la casi completa disolución de todo el sulfanilamidometiltiazol, introduciendo seguidamente un 6 % de carbón decolorante (3 grs. aproximadamente) y continuando la calefacción a reflujo, a muy suave ebullición durante un cuarto de hora, agitando a mano todo el aparato, de vez en cuando.

Terminada esta fase de la operación, se filtra el líquido en caliente a través de un filtro de papel plegado y se obtiene así un filtrado de color verdoso amarillento muy débil, casi incoloro. Al irse enfriando el líquido, cristaliza el sulfanilamidometiltiazol completamente incoloro, en forma de finas agujas prismáticas muy brillantes, que funden a 237°. Peso del sulfanilamidometiltiazol obtenido, purísimo: 28 grs., o sea el 50,9 % de la cantidad de partida.

Una vez filtrado, lavado con agua y escurrido el sulfanilamidometiltiazol purísimo obtenido, queda una disolución de la misma coloración debilmente verdoso-amarillenta, casi incolora, mencionada, que contiene, como es natural, los 27 grs. de producto restantes, aproximadamen-

te, disueltos en forma de clorhidrato. De esta disolución se obtiene, por lo tanto, mediante la correspondiente adición de bicarbonato sódico, 23 grs. de sulfanilamidometiltiazol sedimentado y del mismo color blanco-amarillento acostumbrado. Este hecho demuestra, pues, claramente, sin lugar a dudas, que la coloración amarilla persistente que presenta el sulfanilamidometiltiazol depositado por sedimentación, previa descomposición del clorhidrato, no obedece a una decoloración insuficiente del producto en los tratamientos con carbón decolorante, sino, en cambio, a que sufre una ligera alteración parcial al separarse junto con la espuma formada como consecuencia del gas carbónico desprendido en las adiciones de bicarbonato sódico, probablemente debida a fenómenos de oxidación durante el preciso momento del proceso de descomposición del clorhidrato. Quedaría, pues, como posibilidad a estudiar, efectuar la descomposición del clorhidrato disminuyendo la tendencia a la formación de espuma, por ejemplo protegiendo la superficie libre del líquido de la acción directa del aire, mediante la adición de una ligera capa de éter dietílico o incluso de benceno o de cualquier otro disolvente orgánico análogo, menos denso que el agua y no miscible con ella, cuya presencia reduciría, al propio tiempo, la tendencia a la formación de espuma, por la acción intensa que ejercen dichos disolventes sobre la tensión superficial; pero este es, desde luego, otro detalle a ensayar.

Sospechando que esta ligera alteración del sulfanilamidometiltiazol durante los procesos de su liberación del clorhidrato, mediante el bicarbonato sódico, pudiera obedecer a que fuese atacable por los álcalis contenidos en el agua corriente empleada, efectuamos otro ensayo acidulándola previamente hasta pH 4-5, aproximadamente, para calentarla a ebullición a reflujo, decolorar con carbón y recrystalizar en ella el sulfanilamidometiltiazol. Se obtuvo así el producto perfectamente cristalizado, o sea en forma de las finas agujas prismáticas muy brillantes, de P. F. = 237°, con rendimiento prácticamente cuantitativo; pero todavía de color ligerísimamente amarillo pálido. Los resultados de este ensayo junto con los del precedente, han de conducir a la completa puesta en práctica industrial de este último aspecto de la decoloración y recrystalización final del producto.

La repetición seriada de ambos procesos de recrystalización y de reprecipitación fraccionadas de referencia, constituyen la base del procedimiento, conforme hicimos constar hacia el fin de la tercera parte del capítulo primero, con tan sólo una pérdida media de materia en cada serie de seis operaciones, del 2 al 4 por ciento, sin contar como es lógico la cantidad correspondiente a la fracción final de clorhidrato disuelto, puesto que se aprovecha en una operación siguiente de las de la serie al continuar el proceso.

SEGUNDA PARTE

Datos técnicos de interés

Expuesto el procedimiento hallado, vamos a resumir seguidamente los datos técnicos de mayor interés referentes a la producción del sulfanilamidometiltiazol deducidos de cuanto antecede, e indispensables para la redacción del proyecto correspondiente, objeto del capítulo cuarto y último del presente trabajo.

Realizamos los cálculos sobre la base prudencial de errores de apreciación por exceso, según aconseja la lógica más elemental en esta clase de previsiones, y al efecto exponemos a continuación los datos de laboratorio referentes a cada una de las operaciones que comprende el indicado procedimiento e imprescindibles en la determinación de los resultados totales. Iniciamos esa relación de datos por los de la última operación, a fin de facilitar el rápido examen de dichos cálculos para una producción de diez kilos de sulfanilamidometiltiazol.

Producción de diez kilos de sulfanilamidometiltiazol

Teniendo en cuenta que la capacidad de producción de sulfanilamidometiltiazol purísimo la fijamos en diez kilos por cada proceso completo de síntesis a partir del cloruro del ácido acetilsulfanílico, de la tiourea y de la monocloroacetona, operando según nuestro procedimiento objeto de la primera parte del presente capítulo, nos concretaremos exclusivamente a las operaciones que comprende dicho procedimiento; pero traduciéndolas a la indicada cifra de producción, como punto de fácil referencia a efectos de cálculo.

De acuerdo con los fines de originalidad del plan que nos hemos trazado en la introducción de todas estas páginas, no podemos prestar atención excesiva al cloruro del ácido acetilsulfanílico, a la tiourea y a la monocloroacetona, por tratarse de materias cuya producción industrial se halla suficientemente extendida en nuestro concepto y sobre la que existe además abundante información en la literatura especial

y patentes. Nos limitaremos, por lo tanto, a las alusiones que estimemos más indispensables en tal sentido, dentro del referido plan.

Recristalización final del producto. — Rendimiento: 96 %.

MATERIAS NECESARIAS	PROCESO FUNDAMENTAL
Sulfanilamidometiltiazol 10,4 Kgs.	Equivale en conjunto aproximadamente a calentar a reflujo 80 litros de agua más 35 litros de HCl N/2 y el producto, para mantener la calefacción durante media hora, enfriar, neutralizar con 1,5 Kgs. de NaHCO ₃ y repetir el mismo tratamiento con el producto precipitado y la adición del ácido y bicarbonato restantes.
HCl N/2 aprox. ... 70 lits.	
NaHCO ₃ 3 Kgs.	
6 % de carbón decolorante 0,6 »	

OPERACIONES COMPLEMENTARIAS: Filtración, cristalización, filtración, precipitación, decantación, filtración y lavado. Total: tres filtraciones, una cristalización, una precipitación, una decantación y un lavado con agua.

Hidrólisis. — Rendimientos: 74,5 % de la cantidad teórica y práctico el 64,5 % de la cantidad de compuesto bruto acetilado inicial.

MATERIAS NECESARIAS	PROCESO FUNDAMENTAL
Acetilsulfanilamidometiltiazol 16,2 Kgs.	Calefacción a reflujo del producto con 243 litros de la disolución clorhídrica durante cinco horas, en recipiente de 400 litros de capacidad.
HCl N/2 aprox. ... 241,8 lits.	
Carbón decolorante total 1,3 Kgs.	
NaHCO ₃ 9,6 »	

OBSERVACIONES: Conforme puede observarse operamos en las condiciones precisas para el empleo de los 15 c. c. de HCl N/2 por gramo de producto a hidrolisar.

OPERACIONES COMPLEMENTARIAS: Dos decoloraciones con 4 % de carbón respectivamente, dos filtraciones, una precipitación y una filtración y lavado con agua.

Condensación. — Rendimientos: Teniendo en cuenta que los rendimientos del proceso en función de la cantidad teórica son, respec-

tivamente, del 62 %, sin remover la masa adherida a las paredes y al fondo del reactor, y del 82 %, dotándolo de mecanismo especial de remoción al efecto, adoptaremos pues la media de ambos valores, o sea el 72 %, que corresponde a un rendimiento práctico medio del 95,9 % sobre la cantidad de cloruro de ácido de partida, al que nos referimos por ser el componente en defecto de la mezcla reaccionante.

MATERIAS TOTALES

Cloruro del ácido acetilsulfanílico ... 16,8 Kgs.
 Aminometiltiazol ... 18 »
 Eter industrial rectificado ... 97,5 lits.

PROCESO FUNDAMENTAL

Calefacción a reflujo durante siete horas, con extracción, en un aparato de 250 litros de capacidad.

MATERIAS RECUPERADAS:

AMINOMETILTIAZOL: Se recupera un 40 % y por lo tanto los 18 Kgs. se convierten en $18 - 7,20 = 10,8$ Kgs., o sea 11 Kgs. en números redondos.

ETER INDUSTRIAL: Se recupera un 70,8 %, o sea 69 litros de éter; lo que representa una pérdida de $97,5 - 69 = 28,47$ litros, perfectamente evitable mediante el empleo de buenos sistemas de refrigeración.

MATERIAS NECESARIAS:

Los 11 Kgs. de aminometiltiazol requieren a partir de 16,9 Kgs. de clorhidrato de metiltiazilamina, o sea de 17 Kgs. en números redondos, para un rendimiento medio del proceso de descomposición del clorhidrato del 85 % de la cantidad teórica y del 65 % de la práctica de partida, respectivamente. Dicha descomposición representa un consumo de 9,35 Kgs. de bicarbonato sódico y de 25 Kgs. de cloruro cálcico; cuya cantidad de cloruro cálcico queda incluida teniendo en cuenta que se parte de la disolución etérea del aminometiltiazol total a condensar y a transformar en clorhidrato de metiltiazilamina recuperable. Tal cantidad de cloruro cálcico es susceptible de disminución, refiriéndola a clorhidrato inicial enérgicamente desecado. Por lo tanto, las materias necesarias en conjunto serán, pues, las siguientes:

Cloruro del ácido acetilsulfanílico ... 16,8 Kgs.
 Clorhidrato de metiltiazilamina ... 17 »
 Bicarbonato sódico ... 9,4 »
 Cloruro cálcico fundido ... 25 »
 Eter industrial rectificado ... 28,5 lits.

OBSERVACIONES: Para la descomposición del clorhidrato de la metiltiazilamina, no es imprescindible operar en disolución acuosa al agregarle el bicarbonato sódico, ya que da incluso mejores resultados efectuarlo sobre una simple suspensión acuosa de aquél; pero a condición de mantener la masa a descomponer en continua y eficaz agitación a fin de evitar aglomeraciones del bicarbonato o del clorhidrato durante el proceso, con la consiguiente inalterabilidad de los mismos, y cuidando además de realizar todo ello bajo capa etérea. En dichas condiciones basta recubrir de agua el clorhidrato, agregarle el éter, poner en marcha el agitador e ir añadiendo el bicarbonato sódico y el agua necesaria de vez en cuando para impedir que la masa adquiera consistencia pastosa. La capacidad máxima del reactor necesario podrá así reducirse a 250 litros, disminuyéndose además a un límite prácticamente poco estimable las pérdidas de éter retenido en la masa acuosa, sobre todo dada la circunstancia favorable de consistir la misma en una disolución saturada de clorhidrato al principio, y de cloruro sódico concentrada después, en las que la solubilidad del éter es despreciable a efectos de pérdidas bajo tal concepto. Las pérdidas de éter por arrastre mediante el gas carbónico desprendido como consecuencia de la descomposición del clorhidrato por el bicarbonato, son igualmente evitables disponiendo de elementos de refrigeración adecuados a una práctica industrial del proceso indicado.

OPERACIONES COMPLEMENTARIAS: Decantación, extracción, desecación, filtración, destilación, trituración y filtración. Eventualmente puede convenir agregar 1 Kg. de carbón decolorante (6 % del peso del clorhidrato de partida), a la disolución etérea del aminometiltiazol, para tratarla simultáneamente con el cloruro cálcico anhidro en la misma operación, ya que el carbón decolorante actúa en tales condiciones determinando la eliminación total de posibles impurezas resinosas presentes en forma de fina emulsión o suspensión, conforme hemos hecho constar en la primera parte del presente capítulo.

Clorhidrato de metiltiazilamina. — *Rendimientos:* del 70 al 75 % de la cantidad teórica referido a la de monocloroacetona de partida, por emplearse la tiourea en ligero exceso, o sea el 72,5 % por término medio. El *rendimiento práctico medio* correspondiente es del 117,9 % de dicha monocloroacetona.

MATERIAS NECESARIAS

Monocloroacetona ...	22,8 Kgs.
Tiourea	20 »
2 % de carbón decolorante para 27,7 kilogramos de clorhidrato a obtener ...	0,55 »

PROCESO FUNDAMENTAL

Calentar la tiourea junto con 100 litros de agua a 25° y mantener la disolución resultante a dicha temperatura durante un cuarto de hora mediante agitación.

Suprimir la calefacción y agregar la monocloroacetona, con lo que la temperatura de la masa líquida permanece estacionaria a unos 50° al cabo de tres cuartos de hora.

Calefacción de la mezcla desde 50 a 62,5° durante hora y media y de 65 a 70° durante otra hora, todo ello sin interrumpir la agitación inicial.

ACLARACIÓN:

Se obtendrán 27,7 Kgs. de clorhidrato, correspondiente a los 18 Kgs. de metiltiazilamina total a emplear por su doble carácter de agente de condensación y de materia a condensar. De esta cantidad de clorhidrato son recuperables $27,7 - 17 = 10,7$ Kgs. deducidas las pérdidas ya expuestas.

OPERACIONES COMPLEMENTARIAS: Decoloración y filtración en caliente para evaporación a sequedad a presión reducida de la masa líquida aun caliente.

OBSERVACIONES: Las cantidades de tiourea y de monocloroacetona necesarias para la producción de los 17 Kgs. de clorhidrato de metiltiazilamina no recuperable son, respectivamente, de 12,3 Kgs. y de 14,4 Kgs.

En la cloración de la acetona se tendrá especial cuidado, cualquiera que sea el procedimiento empleado, de operar siempre en identidad de condiciones, conforme ya lo hemos hecho constar en la primera parte del capítulo primero. Se trata de un detalle de importancia fundamental con miras a emplear los aumentos de densidad como norma esencial de vigilancia del proceso, a fin de interrumpirlo cuando la densidad de la masa reaccionante adquiriera un cierto valor, previamente determinado en operaciones de ensayo, y cuyo valor dependerá, como es lógico, de la temperatura y de la composición de la mezcla reaccionante, variables según la técnica de cloración adoptada y la forma de llevarla a la práctica.

Consumo total de primeras materias. — La producción de los diez kilos de sulfanilamidometiltiazol requiere, por lo tanto, un consumo

total de las primeras materias fundamentales y complementarias, cuyas cantidades se relacionan a continuación:

Monocloroacetona	14,4 Kgs.
Tiourea	12,3 »
Cloruro del ácido acetilsulfanílico	16,8 »
Cloruro cálcico fundido	25 »
Bicarbonato sódico	22 »
Carbón decolorante	2,5 »
Eter industrial rectificado	28,5 lits.
Disolución de ácido clorhídrico N/2 aprox. ...	312 »

Para preparar los 312 litros de disolución de ácido clorhídrico N/2 aprox., se necesitan 15,3 litros del ácido concentrado, de 23° Bé.

Los consumos de éter y de cloruro cálcico fundido son susceptibles de reducción trabajando con aparatos industriales adecuados, conforme ya lo hemos hecho constar en páginas anteriores de este mismo capítulo.

Teniendo en cuenta la cantidad de cloruro de ácido de partida los *rendimientos del proceso total* referidos a dicha cantidad son, respectivamente, el 51,7 por ciento del teórico y el 53,5 por ciento de la cantidad práctica empleada.

CAPITULO CUARTO

PROYECTO DE LA INDUSTRIA

PRIMERA PARTE

Consideraciones económicas

De sobras conocida es la importancia mundial extraordinaria de la terapéutica sulfanilamídica, para ahorrarnos consideraciones sobre el interés nacional de la producción económica de materias tan esenciales respecto a la industria farmacéutica, como las del tipo de la que es objeto del presente trabajo.

Alcanza tal magnitud esa importancia que los anuncios de nuevas especialidades farmacéuticas sulfanilamídicas han venido sucediéndose en todas partes casi sin interrupción, conforme es bien notorio, hasta el extremo de representar un consumo ciertamente elevado de productos intermedios de la gran industria química.

Pero la necesidad de atender a los gastos previos cuantiosos de elaboración, ensayos farmacológicos, propaganda, envasado y presentación a que ello obliga en cualquier caso a las empresas farmacéuticas, junto con la no menor de disponer al efecto de suficientes garantías de regularidad material y económica en los suministros del componente o componentes químicos característicos de cada específico, está determinando en nuestro concepto una clara división de actividades industriales dentro de la organización moderna de dicha clase de empresas, en dos entidades económicas tan netamente diferenciadas como las derivadas de los dos tipos indicados de exigencias a satisfacer.

Concretándonos por lo tanto a las de índole química, es evidente que su viabilidad económica dependerá en absoluto de la situación real de la industria de los productos químicos intermedios en cada caso, hasta el extremo de que esa clara división de actividades industriales a la que acabamos de referirnos, constituye sin duda, cuando se halla

sólidamente cimentada, un exponente elevadísimo del desarrollo industrial de toda nación, no sólo considerado bajo el exclusivo aspecto químico, sino atendiendo, además, al progreso especial de la metalurgia y de la mecánica, imprescindible para contar con las garantías previas de amplio margen de posibilidades de realización industrial eficiente de los procesos químicos.

Y la primera consecuencia de importancia decisiva al efecto es la posibilidad de afrontar ventajosamente en todo tiempo la concurrencia extranjera de productos similares, no sólo en el mercado propio, sino en otros mercados.

En los casos en que ello no se produzca, cuando sea pues preciso recurrir a viabilidades económicas fundadas en artículos de importación, en el apoyo estatal o en intereses ajenos a la empresa, los riesgos de eventualidades por pérdidas de oportunidad de introducción de nuevos productos o hasta de mantener un ritmo de la producción mínimo, pero remunerador, y quebrantos económicos mucho más graves, son tan evidentes como efímeras la prosperidad y posibilidades de toda organización de este tipo, que no cuente por anticipado con protección arancelaria, régimen especial de suministros y otras consecuencias derivadas frecuentemente de errores originales de concepción de los negocios. Pero dada la gran evolución de la Química Industrial característica de la época actual, los riesgos de referencia aumentarían además en proporción a esa evolución, que no alcanza, en grado comparable, a otras actividades industriales, como incluso las de tipo exclusivamente farmacéutico, cuya organización es entonces mucho más sencilla.

El 2-sulfanilamido-4-metiltiazol, substancia de síntesis y purificación delicadas, según se deducirá de lo expuesto en este trabajo, ofrece un ejemplo clarísimo en apoyo de cuanto ha venido siendo objeto de atención en el presente capítulo, puesto que sus materias fundamentales de partida, o sea el cloruro del ácido acetilsulfanílico, la tiourea y la cloroacetona, constituyen también productos intermedios, cuya importancia es sobradamente conocida.

Al cloruro del ácido acetilsulfanílico ya le hemos prestado suficiente atención bajo el aspecto económico, en el epígrafe «*Consideraciones Previas*» del resumen teórico y experimental del capítulo primero.

Referente a la tiourea, su producción deriva de la gran industria de la cianamida cálcica o de la transposición del sulfocianuro amónico, como es sabido (155).

Sobre la importancia extraordinaria y el interés nacional de la industria de la cianamida cálcica, nada podríamos añadir a lo expuesto por el profesor DR. D. ANTONIO RIUS Y MIRÓ en el año 1923 (156), en

que desarrolló este tema extendiéndolo a sus derivados. A pesar de los años transcurridos desde entonces, continúa vigente la gran actualidad del mismo, bastando tan sólo considerar al efecto el crecimiento casi vertiginoso de la industria de las resinas sintéticas derivadas de la urea, de la tiourea y hasta de la propia cianamida cálcica, algunas de ellas en plena y remuneradora competencia con las acrílicas (157), para comprender la razón de tal criterio.

Tan sólo en cuanto a la síntesis de la urea está adquiriendo en la actualidad importancia comparable el método más directo de obtenerla mediante el carbamato amónico, por reacción entre el amoníaco y el anhídrido carbónico a presiones superiores a 100 atmósferas y temperaturas del orden de los 150°, realizado y puesto a punto industrialmente no hace muchos años por el ingeniero FAUSER en uno de los establecimientos del grupo italiano MONTECATINI (158); pero a costa de grandes dispendios económicos, según nuestras noticias fidedignas, soportados gracias a las necesidades impuestas durante los años de guerra económica precursores de la reciente conflagración, en que se vió envuelta Italia.

Respecto a la obtención del sulfocianuro amónico, de sobras conocida (159), puede tener interés económico su síntesis fundada en la acción del sulfuro de carbono sobre el amoníaco, que conduce al ditio-carbamato amónico y que en presencia de un exceso de amoníaco se transforma parcialmente en sulfocianuro; procesos éstos estudiados hace poco por M. CHAVES SÁNCHEZ (160).

Por último, vamos pues a ocuparnos de los aspectos económicos de la disponibilidad de cloroacetona, no menos trascendentales que los precedentes, puesto que se halla ligada a dos industrias de tan vital importancia como la del ácido acético y la del cloro, derivadas ambas con la de la cianamida, de la transformación de primeras materias naturales, o sea del aprovechamiento de las fuentes esenciales de riqueza material y energética que constituyen pilares del edificio de la gran industria química, sin los cuales carecen de base sólida infinidad de industrias como la de los productos del tipo del que motiva el presente trabajo, en perjuicio de la mayor independencia económica de toda nación.

Porque la obtención de la acetona por fermentación bacteriana de hidratos de carbono o mediante deshidrogenación catalítica (oxidación) del alcohol isopropílico, si bien realizadas industrialmente, no puede competir con la fundada en la destilación seca del acetato cálcico, «cal gris», procedente del ácido acético sintético, en los países dotados como España de abundantes fuentes de riqueza hidroeléctrica y carbonífera, sobre todo desde que se utiliza el coque de los lignitos de buena calidad para la síntesis del carburo de calcio.

Pero es incluso prácticamente imposible soportar sin recurrir a la protección estatal, cualquier clase de competencia asentada sobre bases económicas tan dispares como la de una producción derivada de «cal gris» procedente de ácido acético de destilación de madera, frente a la más remuneradora obtenida a partir de la «cal gris» de ácido acético sintético y en tal sentido aparece todavía más acentuada esa disparidad, atendiendo a los perfeccionamientos modernos introducidos en la industria del carburo de calcio, fundados en la recuperación del óxido de carbono resultante como consecuencia del proceso de obtención del mismo para aplicarlo a la producción de la cal viva necesaria, en hornos de gas especiales (161). Bajo dichos aspectos, la propia síntesis del alcohol metílico por hidrogenación catalítica del óxido de carbono ofrece otro ejemplo de sobras significativo, dado el hecho de requerirse únicamente de 1,4 a 2 Kgs. de carbón por cada kilo de alcohol metílico así producido, en lugar de los 70 a 100 Kgs. de madera a destilar (162).

Pero la importancia del carburo de calcio es todavía mayor en relación con el tema objeto de atención, si se tiene en cuenta que constituye el punto de partida fundamental para la síntesis de la cianamida cálcica.

En cuanto al cloro, no concebimos tampoco la posibilidad de existencia y de desarrollo normales de numerosas industrias de obtención de productos orgánicos sintéticos, sin contar por anticipado con una producción suficiente y económica de un agente de síntesis tan importante, hasta el extremo de resultar insostenible en nuestro concepto el nivel de precios de los mercados de libre concurrencia, organizando esa clase de producción sin una relación de dependencia económica simultánea, perfectamente bien concebida desde un principio, con una producción paralela de cloro electrolítico, por ser la electrólisis de cloruros alcalinos otra de las muchas posibilidades de riqueza que nos brinda a los españoles nuestro suelo, con una prodigalidad casi excepcional, ya que sólo se halla igualada mundialmente en muy contados casos, conforme es sabido.

Porque pretender en general montar toda una serie de instalaciones de síntesis de productos orgánicos a base de utilizar cloro electrolítico procedente de suministros a distancia y sin cierta conexión de intereses afines cuando menos con los de la empresa electroquímica, nos parecería en general algo tan falto de base económica como por ejemplo la sustitución industrial del aire comprimido obtenido medianamente un compresor, por el adquirido comercialmente en envases a presión, o bien la refrigeración enérgica por circulación de salmuera enfriada con mezclas frigoríficas a base de hielo procedente de compra, al carecer de instalación propia adecuada.

Por lo tanto, la viabilidad económica realmente sólida y sin desventaja ante la libre concurrencia, incluso con miras a la exportación de productos, de toda industria de síntesis de derivados sulfanilamídicos como el que ha sido objeto de atención en el presente trabajo, se halla ligada mediante una íntima relación de dependencia, a la organización económica adecuada de las industrias básicas de los productos intermedios derivados del carburo de calcio (o sea también de la cianamida cálcica), del cloro electrolítico y además, naturalmente, de la destilación del alquitrán de hulla.

Y a la disponibilidad económica de productos intermedios le concedemos tal importancia que incluso llegamos a plantearla oficialmente solicitando del Estado, en nombre de una Sociedad en constitución, autorización para instalar al efecto en Cardona (Barcelona), una industria electroquímica de nueva planta, destinada a la obtención de cloro, sosa cáustica e hidrógeno con fines de gran envergadura, proyectada y defendida por nosotros personalmente, a base de electrolizadores de amalgama de una de las empresas instaladoras de mayor prestigio internacional, teniendo en cuenta al elegirlos, no sólo las plenas e insuperables garantías técnicas ofrecidas, sino el hecho de ser también España la primera nación productora de mercurio. Dicha autorización nos fué otorgada según Orden de la Dirección General de Industria del 25 de marzo de 1944 (163), pasando todo el asunto a la absoluta dependencia exclusiva del elemento organizador de la Empresa, una vez cumplido nuestro cometido.

Disponiendo de suministros adecuados de cloro y de acetona, es perfectamente viable el empleo de métodos de producción continua industrial de monocloroacetona, para un consumo regular de la misma, efectuando la cloración en fase gaseosa a temperatura no superior a la de ebullición de la acetona, que debe ser muy pura a fin de evitar la baja de rendimientos por formación de resinas durante el proceso.

De los hechos expuestos hasta aquí en el presente capítulo, fácilmente se deducirá la atención especial que hemos concedido a la transformación y aprovechamiento de fuentes naturales de energía y de primeras materias, que al igual que cuanto a ello afecta, constituyen en todas partes verdaderos problemas nacionales, cuya exposición nos apartaría del tema objeto de este trabajo, dada la magnitud de los mismos.

Respecto a la explotación de dicha riqueza, estimamos que no pueden considerarse separadamente los dos factores básicos, esenciales, determinantes de las industrias correspondientes, a saber: la primera materia y la energía eléctrica.

Existen precedentes de tan fundamental concepto que ya con eleva-

do criterio ha introducido en nuestra legislación el Ministerio de Industria y Comercio, por ejemplo al incluir el salto de pie de presa del pantano de Barasona en el conjunto industrial a desarrollar en la provincia de Huesca por la empresa «Hidro Nitro Española, S. A.», (164).

Pero aun bajo un punto de vista exclusivamente eléctrico, son las propias empresas hidroeléctricas suministradoras de energía las primeras interesadas en tener siempre cubierta la colocación de sobrantes, dada la necesidad fundamental de hallarse por completo en situación de atender con creces las exigencias del consumo en años de régimen normal de lluvias, a fin de no quedar expuestas a modificaciones forzosas del suministro en años secos.

Las previsiones económicas basadas en la más elemental prudencia, obligan a dichas empresas a asegurarse las mínimas variaciones anuales posibles, tanto en sus disponibilidades de energía como en las posibilidades de consumo. La primera condición puede realizarse plenamente mediante la construcción de embalses reguladores; para la segunda, en cambio, sólo la gran industria química fundada en procesos de aplicación de la energía eléctrica a las transformaciones materiales, permite cumplir la doble finalidad esencial de colocación ventajosa de sobrantes y de realización de dichas transformaciones en condiciones remuneradoras, sin que al efecto ejerza influencia alguna el aumento del precio de coste del kilowatio-hora, hidroeléctrico, derivado de la cantidad de mano de obra que interviene en tal clase de construcciones — según es bien notorio en todas las naciones, incluso dentro de situaciones económicas tan desfavorables como las sufridas por algunas con anterioridad a la reciente conflagración —, puesto que la rentabilidad de las grandes instalaciones químicas de este tipo ha aumentado paralelamente en mucha mayor proporción, debido al progreso enorme de la técnica constructiva de las mismas, al de los propios procesos químicos fundamentales y a la variadísima gama de producción derivada a que conducen. Con todo ello queda asegurada la amortización en plazo normal de los capitales invertidos, y esta es otra prueba más en favor del concepto elementalísimo de dependencia recíproca de los dos factores básicos, esenciales, antes mencionados: la primera materia y la energía eléctrica.

La inteligente y racional compaginación de estos dos factores se traduce siempre, por lo tanto, en el más bajo coste de los productos intermedios correspondientes, que es la causa fundamentalmente determinante de las posibilidades remuneradoras de toda producción de derivados sulfanilamídicos como el que es objeto del presente trabajo.

SEGUNDA PARTE

Descripción de la instalación

Todos los aparatos de que consta la instalación tienen por objeto la práctica industrial de las operaciones expuestas en el capítulo tercero.

Debido a que la índole del producto requiere instalaciones para pequeñas capacidades de producción respecto a la de otros compuestos destinados a fines no exclusivamente quimioterápicos y atendiendo, además, a la pulcritud, limpieza y separación por lo tanto conveniente de cada grupo de operaciones, que es norma fundamentalísima en este tipo de industrias, proyectamos la instalación a base de aparatos con propulsión independiente, mediante pequeños motores eléctricos blindados que transmiten el movimiento a los correspondientes agitadores mecánicos por el sistema de correas trapezoidales múltiples, que es el más generalizado modernamente, debido a que asegura una transmisión perfecta, con máxima disminución de rozamientos y vibraciones y ausencia de polvo y de suciedad.

Y dentro de la misma orientación y en evitación, además, de pérdidas de éter y de fugas de vapores corrosivos, todos los agitadores mecánicos de los aparatos de reacción van provistos de un dispositivo de cierre especial hermético (165), consistente en una protección del prensa estopas mediante un cierre hidráulico formado por el líquido más conveniente en cada caso, con cuyo dispositivo queda también eliminado en absoluto cualquier riesgo de infiltración por la base del prensa estopas, de gases, vapores o líquidos, según la naturaleza de las operaciones que en general se efectúen, los que al ejercer una acción corrosiva o disolvente, afectan al prensa estopas y penetrando a través de éste, en mayor o menor proporción, alteran los lubricantes y las partes exteriores mecanizadas del agitador, perjudicando así al buen funcionamiento del aparato.

En la *figura 4* incluimos dos variantes de detalles constructivos esquemáticos de dicho dispositivo, del que van provistos los aparatos números 1, 5, 6, 7 y 8, del alzado general de la *figura 5*. El líquido de

Fig 4-Variante n°1

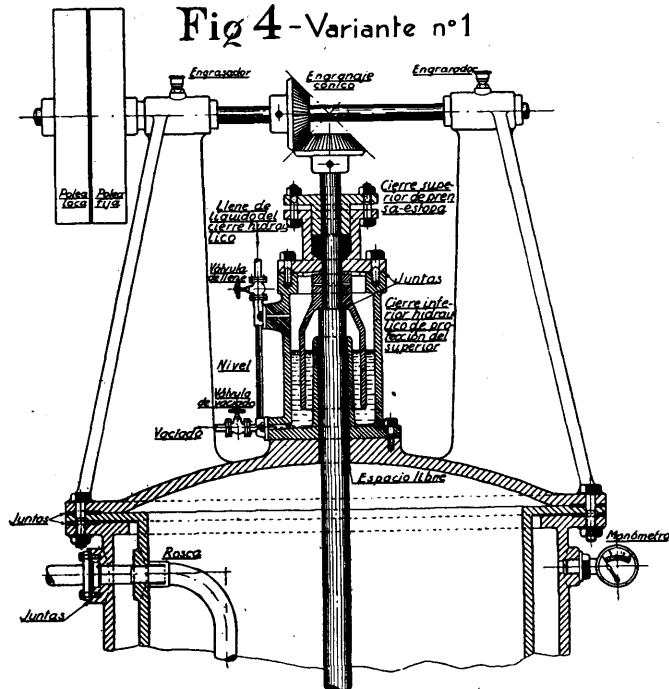
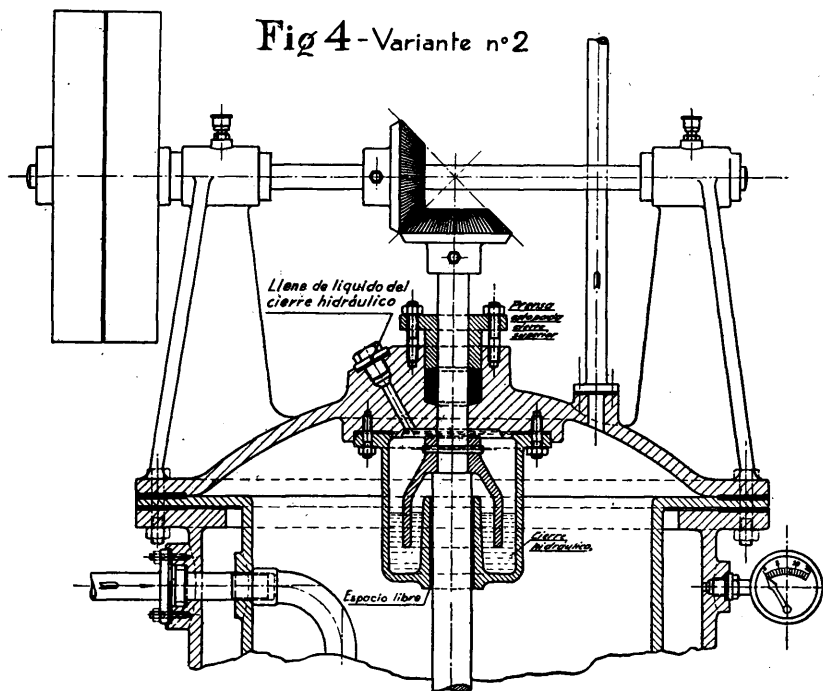
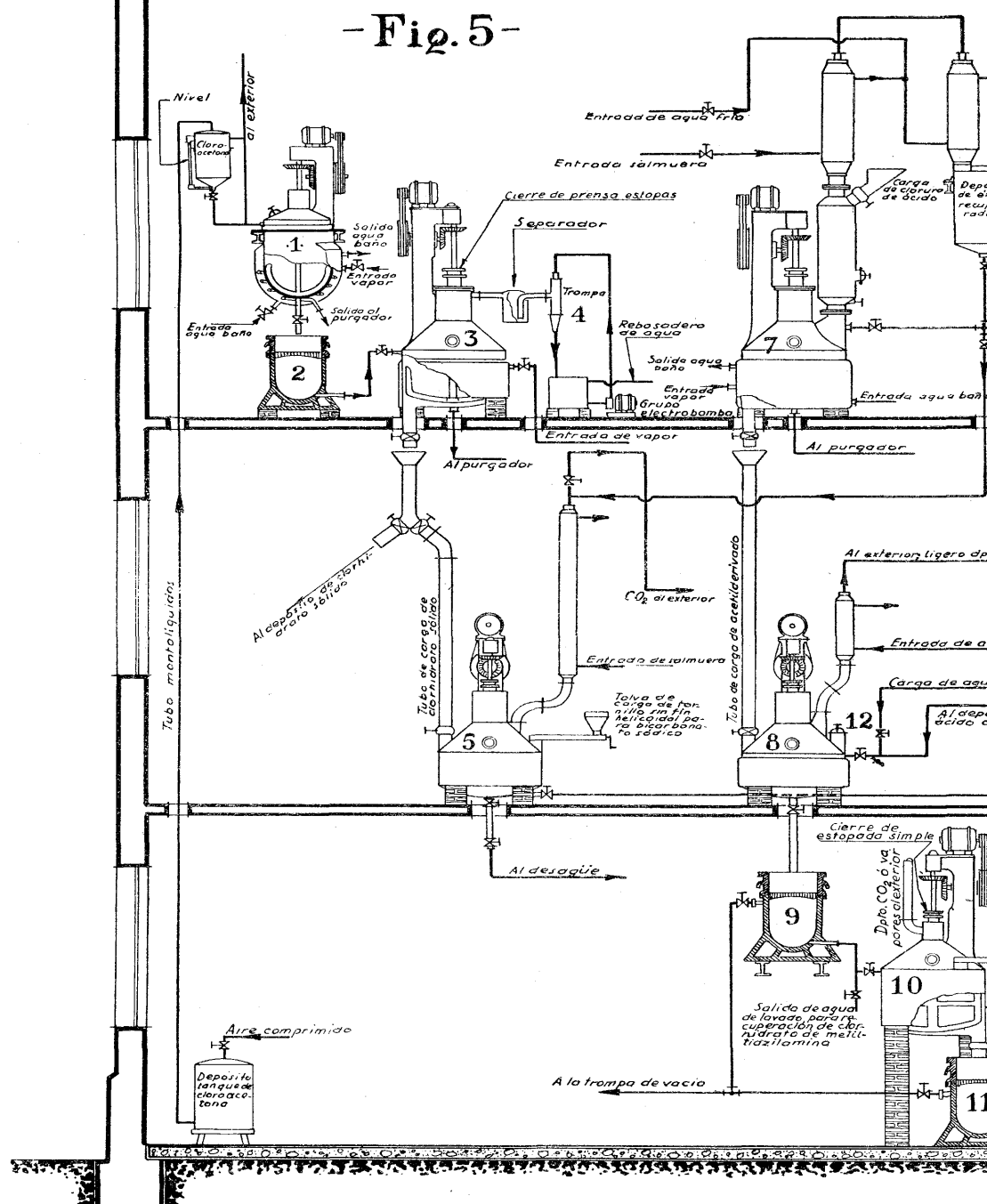


Fig 4-Variante n°2

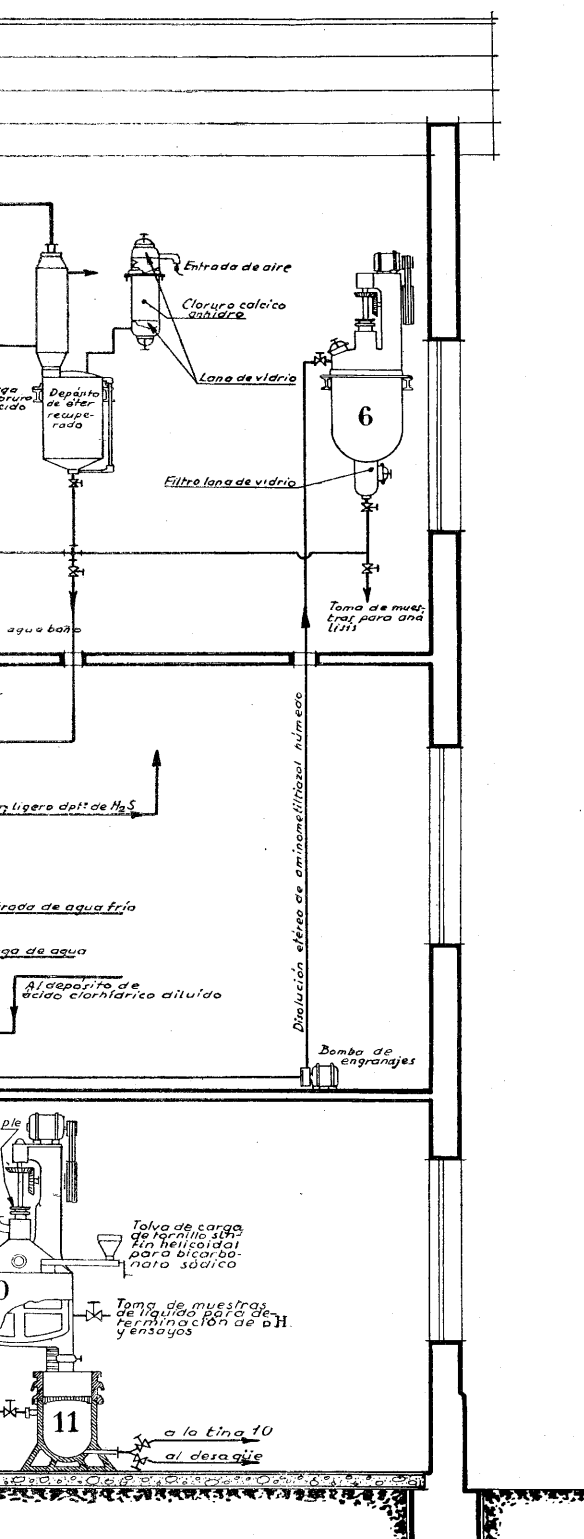


[illegible]

- Fig. 5 -



zado general de situación de aparatos y elementos principales de la instalación



1. Obtención de la disolución de clorhidrato de metiltiazilamina y decoloración
2. Filtro
3. Obtención del clorhidrato cristalizado por evaporación a sequedad
4. Grupo condensador «eyector» para vacío
5. Descomposición del clorhidrato y obtención del aminometiltiazol en disolución etérea
6. Deseccación con cloruro cálcico de la indicada disolución etérea
7. Obtención del acetilsulfanilamidometiltiazol
8. Lavado, hidrósis y decoloración
9. Separación del carbón decolorante e impurezas por filtración
10. Precipitación del sulfanilamidometiltiazol (o recristalización)
11. Separación del precipitado (o de cristales)
8. 9. 10. y 11. Recristalización del producto, que se introduce por la boca de carga 12

J. MONCHE

Doctor en Ciencias Químicas

Barcelona

Septiembre 1946

llene del cierre hidráulico es el mercurio salvo en los aparatos números 1 y 8, que se substituye por una disolución salina concentrada.

Los aparatos destinados a operar con éter anhidro pueden desecarse interiormente sin dificultad por circulación de aire seco, previa calefacción de los mismos; cuya instalación, dado su carácter accesorio, no consta en el mencionado alzado, al igual que el compresor frigorífico y la instalación de refrigeración enérgica por circulación forzada de salmuera o de mezclas hidroalcohólicas o hidroglicerínicas, a través de todos los elementos a refrigerar, cuidadosamente calorifugados. Tanto estas instalaciones como la de vapor, no ofrecerían novedad alguna, propia del plan trazado en la introducción del presente trabajo.

El evaporador al vacío 3, sólo va provisto, naturalmente, de prensa estopas. La masa cristalina obtenida, removida por el agitador, puede pasar al aparato 5, o bien al depósito de reserva de clorhidrato de metiltiazilamina, mediante las válvulas de compuerta que figuran en el plano, con lo que es fácil hacer caer la masa por el tubo que convenga, constituyendo un conjunto similar al de enlace entre los aparatos 7 y 8. Los indicados tubos serán de gres, de platinas planas, y las juntas de unión entre ellos, de amianto cauchutado especial.

Elegimos las válvulas de compuerta con obturador de caras paralelas, para tubos de gran diámetro, porque aseguran un cierre perfecto, sin fuga alguna de éter, ni riesgo de averías en el caso presente, debido a actuar sobre sólidos pulverulentos, blandos y poco adherentes; habiéndolas empleado a plena satisfacción en otras ocasiones con fines similares.

Respecto al aparato 7, su refrigerante de reflujo con circulación de salmuera puede funcionar como tal; o bien sin dicha circulación, como simple columna de destilación, cuando convenga recuperar el éter, según se deducirá del examen del plano. El mismo aparato es susceptible de adaptación a la práctica de la purificación por cristalización en benceno de la masa bruta del cloruro del ácido acetilsulfanílico, después de sometida a desecación enérgica, previo prensado a fondo, operando en la forma expuesta en la segunda parte del capítulo primero, o sea mediante el procedimiento de extracción continua con recuperación del disolvente al fin del proceso.

La desecación previa de la masa bruta de cloruro de ácido recién prensado, puede realizarse al vacío enérgico, en un desecador cilíndrico giratorio (166).

La «American Cyanamid Co.» (167), efectúa la desecación industrial de dicho producto, mezclándolo con líquidos orgánicos inertes, capaces de formar mezclas azeotrópicas con el agua, eliminándola así por destilación a baja temperatura.

Los demás detalles esenciales quedan expuestos de modo suficientemente claro en el alzado general de referencia, para ahorrarnos repeticiones, salvo en lo que respecta al aparato 7, concebido por nosotros al efecto como consecuencia de los resultados obtenidos en nuestros ensayos de laboratorio, a fin de operar en condiciones análogas a las de dichos ensayos, y de cuyo aparato constan los detalles correspondientes en la *figura 6*, a escala 1/10 del natural; toda vez que está previsto para la producción de los 16,2 Kgs. de acetilsulfanilamidometiltiazol necesarios para la de 10 Kgs. de sulfanilamidometiltiazol, con arreglo a los datos técnicos de interés incluidos en la segunda parte del capítulo tercero. Así, pues, dicha capacidad de producción será la de cada operación de extracción completa de los 16,8 Kgs. de cloruro del ácido acetilsulfanílico, durante unas siete horas de funcionamiento continuo del aparato.

Conforme podrá observarse en el dibujo de la misma *figura 6*, elegimos un refrigerante de reflujo, de tipo multitubular, a base de un haz de tubos rectos verticales, especialmente indicado en nuestro caso (168).

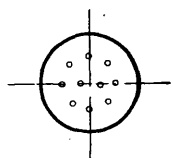
Tanto el aparato de extracción de la *figura 6*, como los demás reactores de la instalación, van provistos de las correspondientes mirillas de iluminación y de observación del contenido de los mismos, representadas en el alzado general de situación de aparatos de la *figura 5* por dos pequeñas circunferencias concéntricas, dibujadas junto a la cifra de la numeración respectiva de cada aparato, según podrá observarse.

La carga del éter de repuesto, procedente de un depósito general de la instalación no incluido en dicho alzado, convendrá realizarla en el aparato número 5, ya que el éter recuperado, por hallarse siempre seco de modo suficiente, deberá pues reservarse para uso eventual en el aparato número 7, hasta que se acumule en exceso en el depósito respectivo que consta en la *figura 5*. A fin de facilitar una más cómoda regulación del contenido de éter recuperado de dicho depósito, comunicará éste con el depósito general de éter de la instalación, mediante las llaves de paso y tubería de retorno correspondientes.

La carga del éter de repuesto de referencia podrá efectuarse, por ejemplo, mediante un montalíquidos, situando el depósito general de éter al mismo nivel que el de la cloroacetona que se incluye en la *figura 5*, ó aun mejor, según los casos, bajo tierra, a profundidad conveniente, especialmente en climas cálidos, para los cuales se dispondrá también de circulación de agua de refrigeración — enfriada incluso artificialmente si fuera preciso, mediante la propia instalación frigorífica ya mencionada en este capítulo —, destinada a la alimentación de agua del baño del aparato número 7 (*figuras 5 y 6*), para un margen de

Aparato de extracción continua para la síntesis del acetilsulfanilamidometiltiazol

-Fig. 6-



Producción: 16 Kg. de acilderivado / 7 horas aprox.

Volumen de la masa reaccionante:

Aminometiltiazol 18/1,05 = 17 litros

Cloruro de ácido 16,8/1,35 = 12 litros

Eter = 98 litros

Total 127 litros

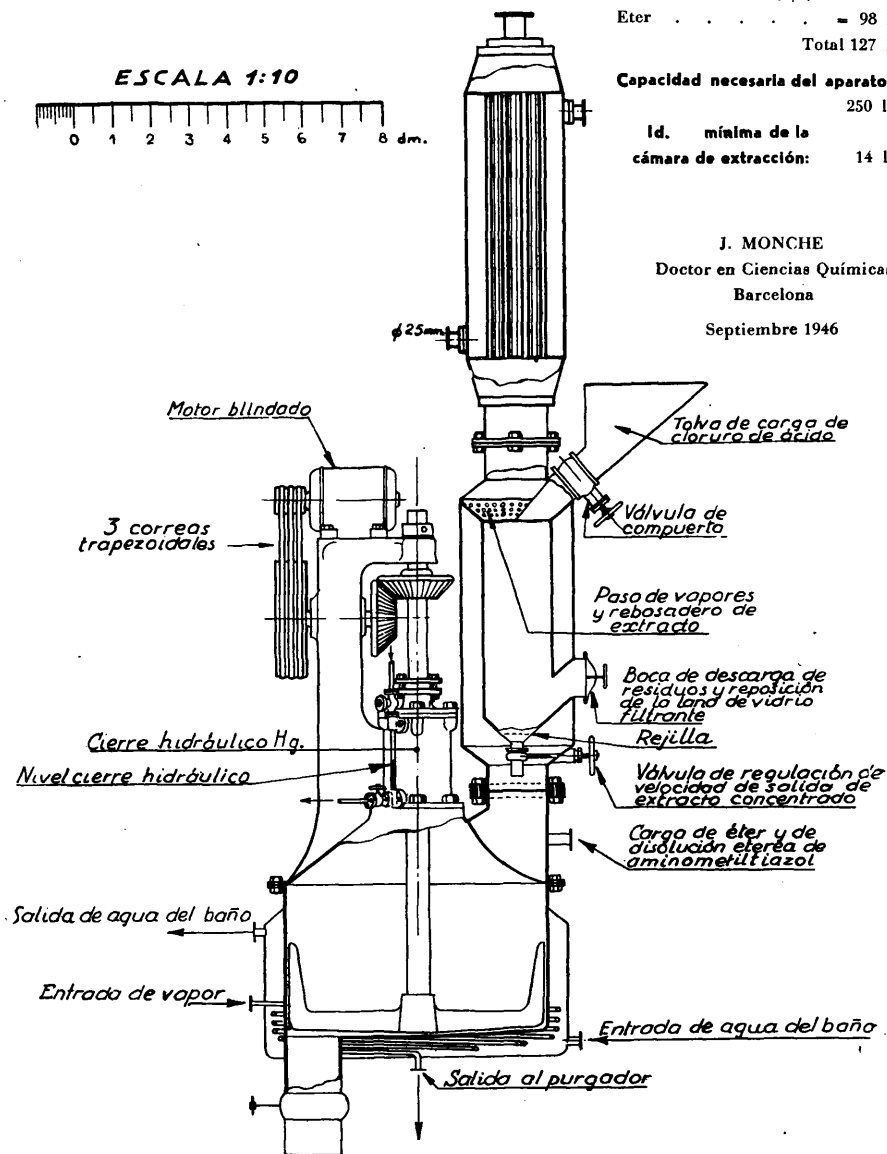
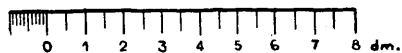
Capacidad necesaria del aparato:

250 litros

Id. mínima de la

cámara de extracción: 14 litros

ESCALA 1:10



J. MONCHE

Doctor en Ciencias Químicas

Barcelona

Septiembre 1946

disponibilidad de temperaturas regulable entre más amplios límites, así como al depósito de éter recuperado y a los aparatos números 5 y 6 (*figura 5*), que irán los tres provistos, al efecto, de la camisa y doble fondo de refrigeración correspondientes.

En caso necesario, incluso se intercalará en cada una de las entradas de éter o de disolución etérea de todos ellos, un serpentín de refrigeración, muy indicado, al menos cuando las tuberías de enlace respectivas deban cubrir distancias excesivas, cuyas tuberías son a su vez susceptibles de refrigeración mediante los correspondientes manguitos, distribuidos en donde resulten precisos.

Tanto dichas tuberías y accesorios, como el depósito y aparatos de referencia, deberán hallarse por supuesto convenientemente calorifugados. El mayor coste de la instalación, derivado de la adopción minuciosa de tales precauciones, quedará siempre compensado con creces por un ahorro considerable de éter, de capital importancia en la práctica diaria del proceso industrial objeto de la producción.

Todos estos son detalles que al igual que otros, como por ejemplo el del lugar de inserción del tubo de la carga de agua del mismo aparato número 5, no alteran la idea fundamental de conjunto de la instalación, ni afectan por lo tanto esencialmente a la situación de aparatos y elementos principales del alzado general de la *figura 5*; por cuyas razones tampoco constan en dicho alzado. En cambio pertenecen al conjunto de variantes a introducir en la instalación según los casos, de acuerdo con las características propias del emplazamiento elegido y de la organización industrial correspondiente.

Con cuanto acabamos de exponer terminamos el presente trabajo, una vez desarrollados los cuatro capítulos en que hemos dividido el tema que ha venido ocupándonos; todo ello dentro del orden de ideas fundamentales de la orientación adoptada desde la introducción de estas páginas.

Los datos experimentales biológicos aludidos en el texto, tanto en su aspecto farmacodinámico como toxicológico, proceden de nuestros trabajos de colaboración realizados con el profesor Dr. don JUAN JIMÉNEZ VARGAS en la «Sección de Fisiología de Barcelona del Instituto Nacional de Ciencias Médicas del Consejo Superior de Investigaciones Científicas», de la que es Jefe dicho profesor (*).

(*) Desde que quedó terminada esta Memoria, a fin de septiembre último, hasta el presente, dicha Sección ha pasado a formar parte del «Instituto Español de Fisiología y Bioquímica», de reciente creación por el «Consejo Superior de Investigaciones Científicas».

CONCLUSIONES

Se hace un estudio general de los métodos de síntesis de derivados sulfanilamídicos del tipo del 2-sulfanilamido-4-metiltiazol, de posible interés para su aplicación a una producción en escala industrial, y se eligen en consecuencia como punto de partida el cloruro del ácido acetilsulfanílico y el 2-amino-4-metiltiazol; obtenido éste de la monocloroacetona y de la tiourea.

Se estudian los métodos de síntesis del 2-amino-4-metiltiazol, así como las condiciones del proceso de condensación entre la monocloroacetona y la tiourea, las propiedades del aminometiltiazol y las de su clorhidrato, y se logran grandes simplificaciones en la práctica de dicho proceso, que permiten efectuarlo de modo rápido y económico, en escala industrial.

Se ha investigado la acción del cloruro del ácido acetilsulfanílico sobre el 2-amino-4-metiltiazol en diversas condiciones experimentales y se demuestra que el proceso ocurre siempre sin formación de derivado diacilsulfanilamídico alguno. Se demuestra igualmente la escasa actividad reaccionante del 2-amino-4-metiltiazol y se estudia la acción ejercida por el agua sobre dicho proceso.

Se dan normas para la purificación y recrystalización del cloruro del ácido acetilsulfanílico y dos nuevos procedimientos de síntesis del acetilsulfanilamidometiltiazol.

Se demuestra que los métodos de hidrólisis del acetilsulfanilamidometiltiazol descritos en la literatura y patentes carecen de interés práctico, debido a escisión hidrolítica total de la molécula durante el proceso, y se da un nuevo procedimiento caracterizado por su sencillez, que permite la práctica de dicho proceso en escala industrial, así como la precipitación final del 2-sulfanilamido-4-metiltiazol resultante y la recristalización del mismo en perfecto estado de pureza.

Examinadas las propiedades del sulfanilamidometiltiazol comparativamente con las de otros derivados sulfanilamídicos similares y habida cuenta de la escasa actividad reaccionante del 2-amino-4-metiltiazol, se asigna a los 2-sulfanilamido-4-(alcohol o aroil) - tiazoles, una estructura amídica primaria N-disustituída, correspondiente a la forma imínica tautómera del 2-aminotiazol y derivados.

Se demuestra experimentalmente que la estructura amídica primaria N-monosustituída, no es la normal en el caso de estos derivados sulfanilamidotiazólicos, sino que les corresponde, en cambio, la primaria N-disustituída de referencia.

Se apoyan los hechos experimentales en favor de la indicada estructura, con aportaciones originales fundadas en las propiedades de nuevos derivados azosulfanilamídicos obtenidos, que se describen por primera vez.

Como consecuencia de todo ello se aplica la técnica de extracción continua a baja temperatura, mediante disolventes no miscibles con el agua, a la práctica de la condensación entre el cloruro del ácido acetilsulfanílico, añadido lenta y regularmente por extracción, y el 2-amino-4-metiltiazol y se propone un aparato adecuado, de extracción continua, para efectuar este proceso en escala industrial.

Se hace un estudio económico general de la obtención industrial de los derivados sulfanilamídicos del tipo objeto de atención y se analizan las causas fundamentalmente determinantes de su precio de coste.

Se propone la instalación necesaria para la síntesis del 2-sulfanilamido-4-metiltiazol en escala industrial, con los detalles constructivos esenciales de los aparatos y demás elementos principales de la misma.

Laboratorio de Investigación y Ensayos
Industriales del autor (*)

Rambla de Cataluña, 116 - Barcelona

Barcelona, 30 de septiembre de 1946

(*) Inscrito en el «Registro de Censo Industrial de la Delegación Provincial de Industria de Barcelona».

BIBLIOGRAFÍA

- (1). — P. WALDEN: «Geschichte der organischen Chemie», II Bd., 885-887 (Springer, Berlín 1941).
- (2). — E. H. NORTHEY: Chem. Rev., **27**, 85-197 (1940).
- (3). — R. KUHN y K. SCHWARZ y R. KUHN, E. F. MÖLLER, G. WENDT y H. BEINERT: Ber., **74**, 1617-1624 (1941) y **75**, 711-719 (1942).
- (4). — F. R. BRADBURY y D. O. JORDAN: Biochem. J., **36**, 287-293 (1942).
- (5). — P. H. BELL y R. O. ROBLIN, Jr.: J. Am. Chem. Soc., **64**, 2905-2917 (1942).
- (6). — S. LAJOS: Biochem. Z., **311**, 92-107 (1942).
- (7). — W. D. KUMLER y T. C. DANIELS: J. Am. Chem. Soc., **65**, 2190-2196 (1943).
- (8). — A. SCHÄFFNER (Praga) y K. A. C. ELLIOTT (Filadelfia): «Handbuch der Katalyse» (G. M. Schwab), Biokatalyse, **3**, 1-46 y 292-505 (Springer, Wien 1941).
- (9). — J. JIMÉNEZ VARGAS y J. MONCHE: Anales Fís. y Quím., **39**, 537-553 (1943), e incluyendo los protocolos de las experiencias biológicas correspondientes en: «Anales de la Universidad de Barcelona», 141-166 (1943).
- (10). — J. MONCHE: «Algunas aplicaciones de la teoría electrónica de la valencia en la Química Orgánica» (ION, **3**, 544-552 y 613-621 (1943).
- (11). — L. PAULING y E. BRIGHT WILSON, Jr.: «Introduction to Quantum Mechanics with applications to chemistry», 377-380 (Mac. Graw-Hill Book Company, Inc., New York 1935) y L. PAULING: «Fort-schritte der Chemie Organischer Naturstoffe», III Bd., 215 (Springer, Wien 1939).
- (12). — J. JIMÉNEZ VARGAS y J. MONCHE ESCUBÓS: «Trabajos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas — Consejo Superior de Investigaciones Científicas», **3**, 385-398 (1943-1944).
- (13). — Por ejemplo: D. LEHR, W. ANTOPOL, J. CHURG y H. SPRINZ: Proc. Soc. exp. Biol. Med., **45**, 15-20 (1940); W. H. KAMMERER, M. KALKSTEIN y S. SOLOMON: Arch. intern. Med., **67**, 855-866 (1941), y ROBERT E. SHANK, RICHARD W. MAXWELL y GEORGE S. BOZALIS: The Journ. of the Am. Med. Assoc., **117**, (26), 2239 (1941).
- (14). — Por ejemplo: Patente española núm. 144712, del 3 de junio de

- 1939, a favor de la «Société des Usines Chimiques Rhone-Poulenc» y patente suiza núm. 210778, del 16 de octubre de 1940, a favor de la «CIBA, Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel», solicitada en 31 de enero de 1938; R. J. FOSBINDER y L. A. WALTER: J. Am. Chem. Soc., **61**, 2032-2033 (1939).
- (15). — Discurso del Excmo. Sr. D. LUIS ALARCÓN DE LA LASTRA, ex Ministro de Industria y Comercio, publicado en: «Problemas Técnicos de Importancia Económica en la Nueva Organización de España», págs. 595 y 596, del II ciclo de conferencias organizado por la Universidad de Barcelona y dedicado a la industria española (Barcelona, imp. La Neotipia, 1940).
- (16). — J. MONCHE: ION, **3**, 613-614 (1943).
- (17). — ZINCKE: Ann., **400**, 10 (1913).
- (18). — Por ejemplo: Patente suiza núm. 222734, del 16 de octubre de 1942, a favor de la «CILAG, Chemisches Industrielles Laboratorium, A. G.», de Schaffhouse (Suiza), solicitada el 8 de agosto de 1941, como invención.
- (19). — ZINCKE: Ann., **400**, 9 (1913).
- (20). — MAX H. HUBACHER: Organic Syntheses, vol. **15**, 45-47 (1935).
- (21). — MARSTON, T. BOGERT y A. STULL: Organic Syntheses, Coll. Vol. 1, 215 (1935).
- (22). — THOMAS y RULE: J. Chem. Soc., **111**, 1072 (1917).
- (23). — E. FROMM y J. WITTMANN: Ber., **41**, 2264 (1908).
- (24). — R. NIETZKI y H. BOTHOF: Ber., **27**, 3261 (1894).
- (25). — KÜSTLER y HERBELEIN: Z. Anorg. Chem. **43**, 71 (1905); id., **44**, 431 (1905).
- (26). — KNOX: Z. Elektrochemie, **12**, 477 (1906).
- (27). — THOMAS y RULE: J. Chem. Soc., **103**, 871 (1913).
- (28). — HAWORT y LAPWORTH: J. Chem. Soc., **119**, 768 (1921).
- (29). — K. BRAND: J. prakt. Chem., **74** (2), 449 (1906).
- (30). — WILLGEROT: Ber., **15**, 1002 (1882).
- (31). — K. BRAND: J. prakt. Chem. **67**, 145 (1903).
- (32). — KLINGER y PITSCHKE: Ber., **18**, 255 (1885).
- (33). — LOBRY DE BRUYN: Rec. trav. chim., **2**, 235 (1885).
- (34). — COHEN y MAC CANDLISH: J. Chem. Soc., **87**, 1257 (1905).
- (35). — DESVERGNES: Chimie et Industrie, **26**, 507-1271 (1931); ENGELHARDT y LASTCHINOW: Z. Für Chemie, 231 (1870).
- (36). — K. BRAND: J. prakt. Chem., **74**, 466 (1906).
- (37). — BLANKSMA: Rec. trav. chim., **20**, 144 (1901); id. **29**, 407 (1910).
- (38). — H. E. FIERZ-DAVID y L. BLANGEY: «Farbenchemie», 88-90 (Springer, Wien 1943).
- (39). — ULLMANN: «Enciclopedia de Química Industrial», **4**, 792 (Gustavo Gili, Barcelona 1931).
- (40). — KÜSTER y HERBELEIN: Z. Anorg. Chem., **43**, 53 (1905).
- (41). — STEWART: J. Chem. Soc., **121**, 2558 (1922).
- (42). — G. TRAVAGLI: «Annali di Chimica Farmaceutica», serie 3, suppl. al núm. 9 de «Il Farmacista Italiano», 148 (1940).

- (43). — R. R. WILLIAMS y CLINE: J. Amer. Chem. Soc. **58**, 1504 (1936);
id., id. y FINKELSTEIN: J. Amer. Chem. Soc., **59**, 1052 (1937).
- (44). — F. BERGEL y A. R. TODD: J. Chem. Soc., 1504 (1937).
- (45). — Se hallarán referencias, con profusión, en los «Chemisches Zentralblatt», y en los «Chemical Abstracts», americano e inglés, de estos últimos años.
- (46). — Por ejemplo: «Lehrbuch der organischen Chemie». de P. KARRER, 794 (Georg Thieme, Leipzig 1937).
- (47). — W. SCHLENK: «Ausführliches Lehrb. der organischen Chemie», 666, I Bd. (Deuticke, Wien 1932).
- (48). — A. GUILLAUMIN: «Traité de Chimie Organique» (V. GRIGNARD), **14**, 203 (Masson, Paris 1939).
- (49). — A. GUILLAUMIN: Id., id., **14**, 202-203.
- (50). — KYOSUKE TUDA, ZENTARO ITIKAWA y DOSHO SO: J. Pharm. Soc. Japan, **59**, 213-215 (1939); Chem. Abstr. (Amer.), **33**, 8201-8202 (1939).
- (51). — R. J. FOSBINDER y L. A. WALTER: J. Am. Chem. Soc., **61**, 2032-2033 (1939).
- (52). — H. MEYER: «Synthese der Kohlenstoffverbindungen», **2**, (2), 1531 (Springer, Wien 1940).
- (53). — R. P. BELL: «Handbuch der Katalyse» (G. M. Schwab), Katalyse in Lösungen, **2**, 235 (Springer, Wien 1940).
- (54). — A. HANTZSCH: Liebig's Ann., **249**, 7 (1888); Ber., **61**, II, 1778-1785 (1928).
- (55). — V. TRAUMANN: Liebig's Ann. **249**, 35 (1888).
- (56). — J. R. BYERS y J. B. DICKEY: Organic Syntheses, **19**, 10-11 (1939).
- (57). — Bibliografía citada por J. R. BYERS y J. B. DICKEY en (56).
- (58). — A. GUILLAUMIN: «Traité de Chimie Organique» (V. GRIGNARD), **14**, 134 y 291 (Masson, Paris 1939).
- (59). — TSCHERNIAC y NORTON: Ber., **16**, 345 (1883).
- (60). — J. R. BYERS y J. B. DICKEY: (56), nota 2.
- (61). — M. SARTORI: «Chimica delle Sostanze Aggressive», 122 (Hoepli, Milano 1933).
- (62). — Por ejemplo H. BÜSCHER: «Giftgas! und wir?», 174 (Barth, Leipzig 1937); «Chemiker-Taschenbuch», 58 Aufl., **2**, 109 (Springer, Berlin 1937).
- (63). — «Handbook of Chemistry and Physics», 493 (Chemical Rubber Publishing CO., Cleveland 1933).
- (64). — Por ejemplo: «Handbuch der Organischen Chemie» (BEILSTEIN); «Physikalisch-Chemische Tabellen» (LANDOLT-BÖRNSTEIN).
- (65). — Ch. MOUREAU, Ch. DUFRAISSE y P. ROBIN: Bull. Soc. Chim., **27**, 523 (1920).
- (66). — J. MONCHE: «Estudios sobre algunos carbinos y derivados», Memoria presentada para aspirar al Grado de Doctor en Ciencias Químicas, pág. 14 (Madrid-Barcelona — Facultad de Ciencias — Trabajos del Laboratorio de Química Orgánica, número 7; imprenta La Neotipia, Barcelona 1935).

- (67).—SIDNEY YOUNG (RAMSAY AND YOUNG): «Some Thermodynamical Relations»; Phil. Mag. (5), **20**, 515 (1885).
- (68).—J. MONCHE: (65), págs. 16 y 17.
- (69).—P. FRITSCH: Ber., **26**, 597 (1893); RICHE: Ann., **112**, 321 (1859).
- (70).—PAUL PASCAL: «Explosifs, poudres, gaz de combat», p. 262 (Hermann, Paris 1925).
- (71).—EDWIN R. BUCHMAN y HERBERT SARGENT: J. Amer. Chem. Soc., **67**, 401 (1945).
- (72).—V. TRAUMANN: loc. cit.
- (73).—V. TRAUMANN: loc. cit.
- (74).—J. R. BYERS y J. B. DICKEY: loc. cit.
- (75).—V. TRAUMANN: loc. cit.
- (76).—DYER: Pharm. J., **63**, 96 (1899).
- (77).—V. TRAUMANN: loc. cit.
- (78).—J. R. BYERS y J. B. DICKEY: loc. cit.
- (79).—HANTZSCH y V. TRAUMANN: Ber., **21**, 939 (1888).
- (80).—V. TRAUMANN: loc. cit.
- (81).—J. R. BYERS y J. B. DICKEY: loc. cit.
- (82).—Patente suiza número 210425, clase 116 h., del 1 de octubre de 1940, a favor de la «Gesellschaft für chemische Industrie in Basel (CIBA)».
- (83).—S. SMILES y JESSIE STEWART: Organic Syntheses, Coll. Vol. **1**, 228-229, nota 5 (Masson, Paris 1935).
- (84).—Prof. Dr. J. HOUBEN: «Die Methoden der organischen Chemie», DRITTER BAND/SPEZIELLER TEIL, p. 824 (Leipzig 1923).
- (85).—TRAUBE y KRAHMER: Ber., **52**, 1294 (1919).
- (86).—P. AMAGAT: «Traité de Chimie Organique» (V. GRIGNARD), **13**, 333-334 (1941).
- (87).—Patente suiza número 216545, del 5 de enero de 1942 y número 210425, clase 116 h. del 1 de octubre de 1940, a favor de la «Gesellschaft für chemische Industrie in Basel (Ciba)».
- (88).—Patente suiza número 210775, clase 116 h., del 16 de octubre de 1940 y número 146488, clase 116 h., del 1 de octubre de 1939; patente española número 144800, año 1939; todas ellas a favor de la «Gesellschaft für chemische Industrie in Basel (Ciba)».
- (89).—K. A. JENSEN y TH. THORSTEINSSON: Chemisches Zentralblatt, **I**, 3510 (1941).
- (90).—RUSSELL J. FOSBINDER y L. A. WALTER: J. Am. Chem. Soc. **61**, 2032 (1939).
- (91).—A. GARCÍA BANÚS y J. MONCHE: Anales Sdad. Esp. Fis. y Quím., **33**, 670 (1935); J. MONCHE: (66), pág. 56.
- (92).—J. MONCHE y J. MONGUIÓ: «Anales de la Universidad de Barcelona», 127-132 (1941-1942); «Anales del Instituto de Medicina Experimental», **1**, 1-9 (Barcelona 1942).
- (93).—W. J. KICKINBOTTOM: «Reactions of Organic Compounds», 265 (Longmans, Londres 1941).
- (94).—VORLÄNDER y NOLTE: Ber., **46**, 3212 (1913).

- (154). — R. LOCQUIN: «Traité de Chimie Organique» (V. Grignard), 1, 775-776 (Masson, París 1935).
- (155). — A. GUILLAUMIN: «Traité de Chimie Organique» (V. Grignard), 14, 289-290 (Masson, París 1939).
- (156). — A. RIVS y MIRÓ: «Cianamida Cálcica» (Tomo 6 de la Biblioteca de Química E. Terradas (Calpe, Madrid 1923)).
- (157). — J. H. DU BOIS: «Plastics», 47-62 (American Technical Society Publishers, Chicago (1945)); O. KAUSCH: «Handbuch der künstlichen plastischen Massen», 359-382 y 386-387 (Lehmanns, München/Berlín 1939).
- (158). — G. PASTONESI: «La Técnica delle Sintesi ad Alta Pressione», 319-328 (Hoepli, Milano 1940).
- (159). — A. GUILLAUMIN: loc. cit., 334-335.
- (160). — M. CHAVES SÁNCHEZ: «Anales de la Universidad Hispalense», 9, 71-102 (1946).
- (161). — M. MAINARDIS: «I. Forni Elettrici», 328 (Hoepli, Milano 1937).
- (162). — G. PASTONESI: loc. cit., 306.
- (163). — Boletín Oficial del Estado, número 95, página 2713, del 4 de abril de 1944.
- (164). — Decreto del Ministerio de Industria y Comercio del 15 de diciembre de 1943 (Boletín Oficial del Estado del 27).
- (165). — J. MONCHE ESCUBÓS: Patente española núm. 174.599 por «Perfeccionamientos en los aparatos agitadores empleados en la industria química».
- (166). — «Chemical Engineering Catalog», 29, 1195-1916 (Reinhold Publ. Co., New York 1944-1945).
- (167). — MARTIN E. HULTQUIST: «American Cyanamid Co.», U.S., 2, 383-128; Chem. Abstracts. 40, 3134 (1946).
- (168). — Dr. A. J. KIESER: «Handbuch der chemisch-technischen Apparate»: 1, 432 (Spamer, Leipzig 1934) y 3, 980-981 (Springer, Berlín 1939).
- (169). — J. JIMÉNEZ VARGAS y J. MONCHE ESCUBÓS: «Revista Española de Fisiología» - (Consejo Superior de Investigaciones Científicas), 2, Fasc. 3 (Septiembre de 1946), en prensa. (Viene de la pág. 65.) Posteriormente publicado en el Tomo II, núms. 3 y 4 de dicha Revista, págs. 411-420 (Septiembre-Diciembre 1946).